

Masterarbeit

**Molekulargenetische Diagnostik des
Prostatakarzinoms unter
Berücksichtigung familiärer
Tumorsyndrome**

eingereicht von

Ingrid Fiedler, BSc

Medizinische Universität Graz

ausgeführt im Rahmen des

Universitätslehrgangs Medizinische Genetik

Betreuer: Assoz. Prof. PD Dr.med. Jochen Geigl

Wien, am 8. Jänner 2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wien, am 8. Jänner 2023

Ingrid Fiedler

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom stellt aufgrund seiner Häufigkeit ein wesentliches Gesundheitsproblem zahlreicher Männer in den westlichen Industrieländern dar. Zu den erwiesenen Risikofaktoren zählt neben dem Alter auch eine positive Familienanamnese, wobei dabei verschiedene erbliche Mechanismen eine Rolle spielen.

Ein hereditäres Prostatakarzinom liegt Schätzungen zufolge in etwa 9% aller Erkrankungsfälle vor und kann als Untergruppe einer familiären Häufung verstanden werden, der durch autosomal dominante Vererbung pathogener Mutationen in verschiedenen Tumorsuppressorgenen verursacht wird. Zu diesen Genen zählen neben den beiden *BRCA*-Genen auch das Gen *p53*, sowie die für das Lynch-Syndrom verantwortlichen Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* sowie solche mit moderater Penetranz wie *CHEK2*.

Prostatakarzinome, die aufgrund solcher Mutationen entstanden sind, weisen Charakteristika wie einen aggressiveren klinischen Verlauf und ein jüngeres Erkrankungsalter auf und sind daher als besonders problematisch einzustufen.

Durch die Entdeckung der synthetischen Letalität und die Entwicklung der PARP-Inhibitoren, die die homologe Rekombinationsdefizienz dieser Tumorzellen nutzen, wurde erstmals eine gezielte Behandlung solcher Karzinome bei Kenntnis des Mutationsstatus möglich.

Aufgrund des mittlerweile breiten Einsatzes des Next Generation Sequencing findet die Identifizierung von Personen mit hereditären Prostatakarzinomen zunehmend Einzug in klinische Routinebehandlung und ermöglicht so eine personalisierte Behandlung in Richtung Präzisionsonkologie.

Abstract (English)

Due to its frequency, prostate carcinoma represents a significant health problem for many men in western industrialized countries. In addition to age, the proven risk factors also include a positive family history with various hereditary mechanisms playing a role.

According to estimates, hereditary prostate carcinoma is present in about 9% of all cases and can be understood as a subgroup of a familial cluster caused by autosomal dominant inheritance of pathogenic mutations in various tumor suppressor genes. In addition to the two *BRCA* genes, these also include the *p53* gene and the genes responsible for Lynch syndrome, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2*, as well as those with moderate penetrance such as *CHEK2*.

Prostate carcinomas that have arisen as a result of such mutations have characteristics such as a more aggressive clinical course and a younger age of onset and are therefore classified as particularly problematic.

The discovery of synthetic lethality and the development of PARP inhibitors, which use the homologous recombination deficiency of these tumor cells, made it possible for the first time to treat such carcinomas in a targeted manner if the mutation status is known.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung zum Prostatakarzinom	6
<i>Anatomie und Funktion der Prostata</i>	<i>7</i>
<i>Prostatakarzinom: Histologie und Pathogenese</i>	<i>9</i>
Gleason-Score (Grading)	10
TNM-Klassifizierung (Staging)	13
PSA-Wert.....	13
Familiäre Häufung des Prostatakarzinoms	16
<i>Genetische Hintergründe familiärer Häufungen: Was ist eine familiäre Häufung?</i>	<i>16</i>
<i>DNA-Schäden und DNA Damage Response</i>	<i>18</i>
DNA-Reparatursysteme	19
Double Strand Break Repair (DSBR)	19
Homologe Rekombination	20
<i>Homologe Rekombinationsdefizienz</i>	<i>21</i>
<i>Tumorsuppressorgene und ihre Funktion</i>	<i>22</i>
Two-Hits-Theorie von Knudson.....	22
Li-Fraumeni-Syndrom.....	23
Li-Fraumeni-Syndrom in Bezug auf das Prostatakarzinom	24
HBOC (Hereditäres Brust-und Eierstockkrebsyndrom)	24
HBOC in Bezug auf das Prostatakarzinom.....	26
Lynch-Syndrom	29
Lynch-Syndrom und Prostatakarzinom	29
ATM und das Prostatakarzinom.....	31
CHEK2 und das Prostatakarzinom	32
Therapie des Prostatakarzinoms	34
<i>Zielgerichtete Therapie von Trägern pathogener Keimbahnmutationen - PARP-Inhibitoren.....</i>	<i>35</i>
Molekulare Funktionen von PARP-Enzymen.....	35
Synthetic lethality und das Wirkprinzip von PARP-Inhibitoren.....	36
Geschichte und klinische Anwendung von PARP-Inhibitoren	38
Genetische Testung des hereditären Prostatakarzinoms.....	40
Ethik und abschließende Betrachtung.....	45
Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft.....	47
Literatur	49

Einleitung zum Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung von Männern in den westlichen Industriestaaten. Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens des Prostatakarzinoms global, so findet man eine Häufung von Erkrankungen in der westlichen Welt, besonders bei der schwarzen Bevölkerung in Nordamerika, während die Zahlen in Asien und Afrika signifikant geringer sind.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 58.000 Männer an einem Prostatakarzinom¹, in Österreich gibt es rund 5.700 Neuerkrankungen pro Jahr und 1.200 Männer versterben in weiterer Folge jährlich daran. Während die Inzidenz des Prostatakarzinoms seit 2013 steigend ist, geht die Mortalität zurück, was auf eine verbesserte Diagnostik und optimierte medikamentöse Therapien - auch für Patienten mit Metastasen - zurückzuführen ist².

Während beim Auftreten des Prostatakarzinoms die oben genannten deutlichen geographischen Unterschiede beobachtet werden können, werden außerdem verschiedenste Risikofaktoren diskutiert, die die Entstehung des Prostatakarzinoms begünstigen.

Bedeutende Risikofaktoren sind neben dem Alter auch eine positive Familienanamnese der Erkrankung sowie bestimmte ethnische Zugehörigkeiten. So wird eine afrikanische Herkunft mit dem höchsten Risiko in Verbindung gebracht³.

Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität des Prostatakarzinoms unterliegen grundlegenden Unterschieden ebenfalls in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft, wobei mehrere Gründe für diese Schwankungen genannt werden. Neben den unterschiedlichen Möglichkeiten des Zugangs zu Screening-Untersuchungen und der Exposition gegenüber Risikofaktoren für das Prostatakarzinom, sind hier auch genetische Faktoren zu nennen⁴.

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste Ursache krebsassoziierter Todesfälle bei Männern und stellt somit medizinisch betrachtet trotz kontinuierlich verbesserter Therapien ein entscheidendes Problem für betroffene Patienten dar.

Von besonderer Bedeutung und entscheidend für die Behandlung sind daher sowohl effizientere Therapien von aggressiven beziehungsweise metastasierten Formen der Erkrankung und andererseits das Verhindern der Übertherapie von weniger aggressiven Erkrankungsformen, da es sich hier um eine - klinisch betrachtet - äußerst heterogene Erkrankung handelt⁵.

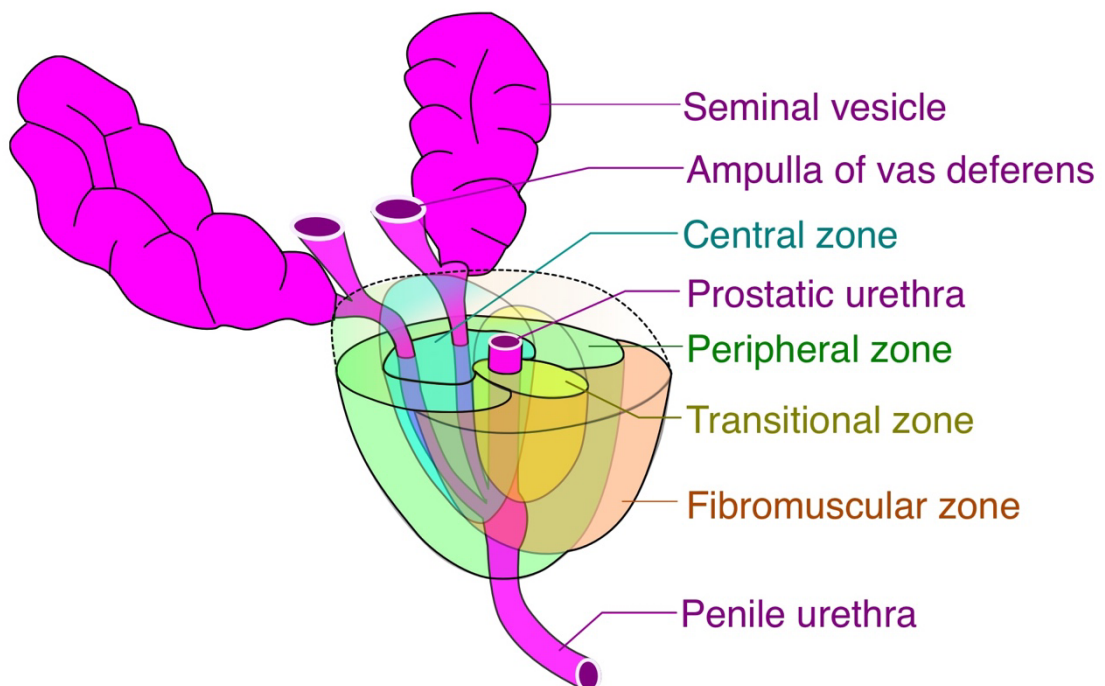
Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata ist eine exokrine Drüse, die beim Menschen retroperitoneal im kleinen Becken unterhalb der Blase, hinter dem Schambein und vor dem Mastdarm lokalisiert ist. Durch die Prostata führen die Harnröhre sowie die paarig angelegten Ductus ejaculatorii, die innerhalb des Organs in die Urethra münden. Die Funktion der Prostata liegt hauptsächlich in der Produktion eines Teils der Samenflüssigkeit.

Lowsley hat im Jahr 1912 fünf Prostataläppchen beschrieben – anterior, posterior, median, links lateral und rechts lateral⁶. Nach der zum ersten Mal 1968 publizierten Klassifikation von McNeal kann man in der Prostata mehrere anatomisch funktionelle Zonen unterscheiden⁷. Drei davon sind drüsenführend - also glandulär - die restlichen bestehen hauptsächlich aus Binde- oder Muskelgewebe. Diese Feingliederung ist noch immer Gegenstand von Diskussionen⁸:

- Die **zentrale Zone** (Innenzone) befindet sich an der Basis der Prostata rund um die beiden Ductus ejaculatorii.
- Die **periphere Zone** (Außenzone) macht rund 70% des Gesamtvolumens der Prostata aus. Sie liegt über einem Großteil der zentralen Zone und über einem Teil der distalen prostatistischen Urethra. Sie ist häufig Ursprungsort von Prostatakarzinomen.
- Die kleine **Transitionalzone** (Übergangszone, periurethrale Mantelzone) umgibt einen Teil der Harnröhre zwischen der Blase und dem Samenhügel. Sie gilt als Ursprungsbereich der benignen Prostatiahyperplasie.
- Die drüsenfreien Bereiche umfassen das **anteriore fibromuskuläre Stroma**, das sich am unteren Teil der Prostata, dem Apex befindet und hauptsächlich aus Muskel- und Bindegewebe besteht.

- Ebenfalls drüsenfrei sind die **Sphinkter** sowie die **Prostatakapsel**.



*Abbildung 1: Schematische Anatomie der menschlichen Prostata
(Quelle: Wikimedia Commons, Mikael Häggström,
CC0 1.0 Universal, Public Domain Dedication)*

Histologisch finden sich in den glandulären Bereichen der Prostata hauptsächlich drei Zelltypen⁹, die aber in ihrer genauen Funktion ebenfalls teilweise noch Diskussionsthema sind. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 heißt es: „Es gibt einen überraschenden Mangel an Übereinstimmung über die in dieser Drüse vorhandenen Zelltypen und ihre genaue Rolle¹⁰.“

In der Fachwelt einigermaßen übereinstimmend findet man folgende Drüsen-Zellarten:

- **Basalzellen:** Diese Zellen sind eher klein, weniger differenziert und exprimieren beispielsweise Cytokeratin 5 sowie den Transkriptionsfaktor p63. Sie beteiligen sich nicht direkt an der Produktion des Prostatasekrets und sind auch nicht androgenabhängig.
- **Luminale bzw. sekretorische Zellen:** Sie befinden sich oberhalb der Basalzellen (in Richtung Drüsengang) und exprimieren beispielsweise Cytokeratin 8 und androgenregulierte sekretorische Proteine wie das prostataspezifische Antigen (PSA). Die luminalen Zellen sind für die Produktion der Prostataflüssigkeit zuständig und sind im Gegensatz zu den Basalzellen stark androgenabhängig.
- **Neuroendokrine Zellen:** Diese exprimieren unter anderem Chromogranin A und B, Serotonin, Peptide aus der Calcitonin-Familie oder Somatostatin. Diese Zellart ist in der Prostata nur in relativ geringer Zahl vorhanden.

Die Hauptfunktion der Prostata ist die Produktion des Prostatasekrets, das rund 30% der Flüssigkeit des Ejakulats ausmacht (der Großteil stammt aus der Glandula vesicularis, der sogenannten Bläschendrüse) und welches für die korrekte Funktion der Spermien notwendig sind. Das Prostatasekret beinhaltet unter anderem Proteasen (z.B. PSA), welche die Motilität der Spermien fördern. Darüber hinaus werden Zink, Zitrat, Fibrinolysin, Prostaglandine, Immunglobuline, Spermin oder auch prostatistische saure Phosphatase beigegeben¹¹.

Prostatakarzinom: Histologie und Pathogenese

Die histologische Einteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach WHO-Klassifikation, wobei es sich bei etwa 95% aller Karzinome um epitheliale Adenokarzinome handelt¹². Selten finden sich auch andere Formen wie duktale Adenokarzinome, Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und neuroendokrine Karzinome, die jedoch eine eigenständige Behandlung erfordern¹³.

In Betrachtung des weiter oben beschriebenen Prostatamodells nach McNeal kommen Prostatakarzinome zu 90% in der äußeren, peripheren Zone und seltener in der zentralen Zone vor. Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) hingegen entwickelt sich in der Übergangszone¹⁴.

Zur histopathologischen Diagnose des Prostatakarzinoms ist eine lichtmikroskopische Beurteilung gefärbter Gewebeproben aus Stanzbiopsien, Operationspräparaten radikaler Prostatektomien oder für die Diagnose von Metastasen eventuell auch die Begutachtung von Proben aus Feinnadelbiopsien, essentiell¹⁵.

Das Adenokarzinom entsteht aus Drüsenepithel und tritt meist multifokal auf. Dabei zeigen die einzelnen Tumoranteile unterschiedliche Differenzierungsgrade. Der Malignitätsgrad wird durch die Abweichung von der normalen Drüsenarchitektur bestimmt, wobei normale Drüsen durch eine säulenartige Epithelschicht ausgekleidet und einer Basalzellschicht umgeben sind, während maligne Drüsen oft kleiner sind und flacheres, kubisches Epithel haben, da die Basalschicht fehlt. Mit höher werdendem Malignitätsgrad sind diese Abweichungen zunehmend stärker bis hin zum vollständigen Fehlen der Drüsenarchitektur¹⁴.

Für die Einteilung des Prostatakarzinoms wird einerseits zur Klassifizierung des Tumorstadiums (Staging) das TNM-System und zur Bestimmung des Malignitätsgrades im Weiteren der Gleason-Score für das entsprechende Grading verwendet¹⁶.

Gleason-Score (Grading)

Das Gleason-Grading von Adenokarzinomen der Prostata ist eine der ersten und erfolgreichsten Anwendungen evidenzbasierter Medizin in der klinischen Routine und das erste Gleason-System wurde für mehrere Jahrzehnte lang in guter Korrelation mit klinischen Outcomes angewendet.

Dennoch wurde man sich mit der Zeit bewusst, dass eine Verbesserung des ursprünglichen Systems möglich ist und zu einer weiteren Optimierung dieser Korrelation führt. So kam es in den letzten Jahren zu signifikanten Änderungen beim Grading des Prostatakarzinoms mit der Motivation zielgerichtete Therapien auf Basis einer genauen Prognose zu erleichtern¹⁷.

Grundlage des Gleason-Gradings ist die Beurteilung der histologischen Morphologie des Drüsenmusters der Prostata durch Beschreibung der Strukturänderungen durch Entdifferenzierung der Tumorzellen. Das ursprünglich dreistufige Grading-System wurde inzwischen durch die International Society of Urological Pathology (ISUP)¹⁸ 2015 modifiziert und umfasst nun fünf Grade, wodurch eine genauere Beurteilung erfolgen kann¹⁹.

Gleason Score	Grading
≤6 (meistens 3+3)	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4
9, 10 (4+5, 5+4, 5+5)	5

Tabelle 1: Gleason Score - Gruppen-Einteilung nach ISUP

Beim Grading wird das gesamte Tumorgewebe durch die Pathologin bzw. den Pathologen untersucht und den Drüsenstrukturen ein entsprechendes Gleason-Muster zugeteilt.

Es gibt 5 solcher Gleason-Muster – 1 und 2 umfassen dabei noch scharf begrenzte, rundliche bis ovale Drüsen von mittlerer Größe bis beim Gleason-Muster 5 schließlich keine klaren Drüsenformationen mehr beobachtet werden können und stattdessen solide Epithelzellen, Komplexe oder Einzelzellen vorliegen^{20,21}.

Ein niedriger Malignitätsgrad liegt vor, wenn das Tumorgewebe dem Ausgangsgewebe noch stark gleicht. Mit zunehmender Entdifferenzierung liegt in weiterer Folge ein höherer Malignitätsgrad vor.

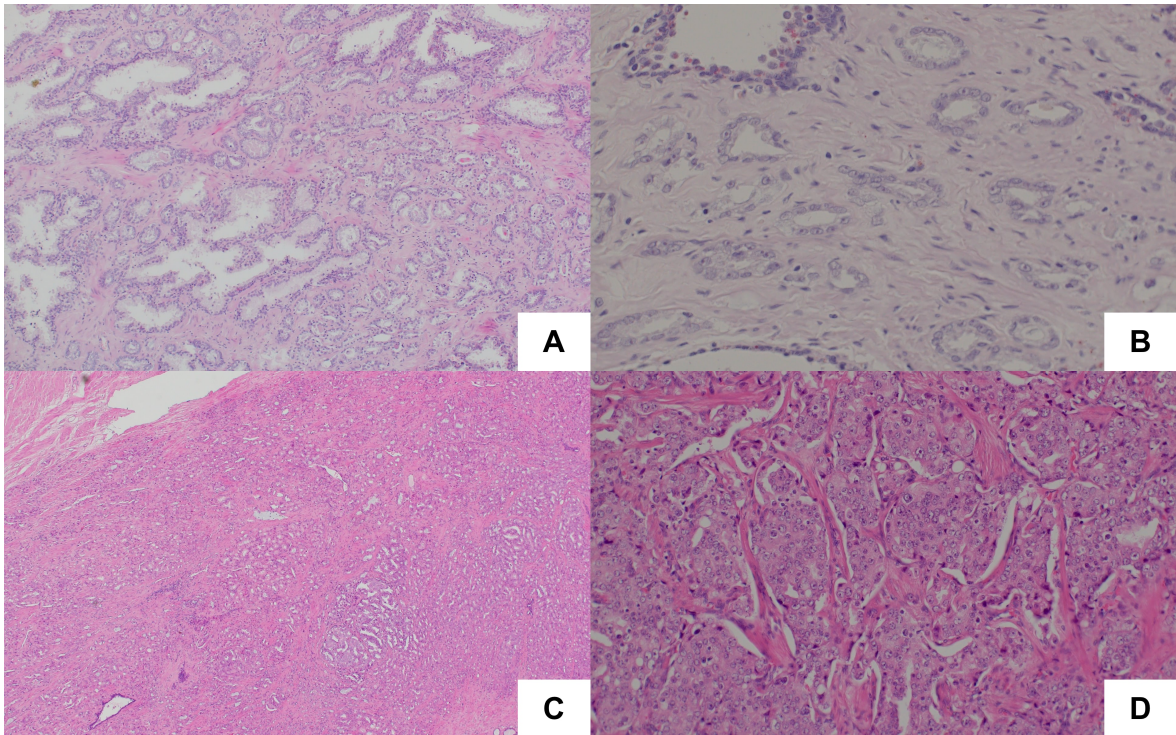


Abbildung 2: Histopathologisches Schnittbild von Prostatakarzinomen,

A und B: Gleason Score 7 (3+4)

C und D: Gleason Score 9 (4+5)

(Quelle: Dr. Selma Hönigschnabl, Wien, mit freundlicher Genehmigung)

Das Ergebnis der pathologischen Untersuchung ergibt die prozentualen Anteile des Tumors an den Gleason-Mustern 3, 4 und 5. Die Gleason-Muster 1 und 2 sollten heute nicht mehr diagnostiziert werden – sie sind in Karzinomen praktisch nicht zu beobachten. Der resultierende Gleason-Score ergibt sich dann einerseits aus dem im Tumor am häufigsten befundenen Gleason-Muster (primäres Muster) und dem am zweithäufigsten gefundenen Muster (sekundäres Muster).

Die beschriebene Vorgehensweise wird bei Tumorpräparaten aus radikalen Prostatektomien und transurethralen Resektaten angewendet, bei Stanzbiopsien entspricht das sekundäre Muster, dem schlimmsten, beobachteten Muster. Bei Vorkommen von lediglich einem Muster im gesamten Präparat, wird dieses zweimal verwendet. Darüber hinaus ist das Vorliegen eines Tumoranteils mit einem dritten Muster möglich – in diesem Fall wird ein tertiärer Gleason-Grad vergeben²².

TNM-Klassifizierung (Staging)

Beim Staging werden die Größe und die Ausbreitung des Tumors beurteilt und somit wird eine weitere Basis für Therapieentscheidungen gelegt. Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom liegt in den Stadien T1/2 vor, wenn noch keine Lymphknoten befallen sind (N0) und auch keine Fernmetastasen vorliegen (M0). Der Tumor hat sich in diesen beiden Stadien noch nicht über die Prostatakapsel ausgebreitet.

Ein Karzinom in den Stadien T3 (Ausbreitung über die Prostatakapsel) und T4 (Infiltration von Nachbarstrukturen durch den Tumor) wird dann im Weiteren als lokal fortgeschrittenes Karzinom bezeichnet. Auch hier liegen noch keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor, wie im Falle der metastasierten Erkrankung, bei der bereits regionäre Lymphknoten und/oder Organe befallen sind²³.

Hier erfolgt zunächst die lymphogene und später die hämatogene Aussaat, die im Falle des Prostatakarzinoms bevorzugt osteoblastischen Metastasen im Skelettsystem zur Folge hat¹⁴.

PSA-Wert

Beim prostataspezifischen Antigen (PSA) handelt es sich um ein Glykoprotein zur Verflüssigung des Samens, dessen Serumkonzentration unter anderem beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms einen erhöhten Wert aufweist¹⁴.

Abgesehen von einem Karzinom kann der PSA-Wert jedoch auch durch zahlreiche andere Faktoren wie Prostatavolumen, Entzündungen, Manipulationen der Prostata und letztlich auch durch die Qualität der Proben beeinflusst werden. Für die Früherkennung wird eine quantitative Bestimmung des PSA-Wertes herangezogen²⁴.

Die ursprüngliche Geschichte der Entdeckung des prostataspezifischen Antigens geht zunächst auf Beobachtungen von Rubin H. Flocks zu prostataspezifischen Antigenen zurück, die auch spezifisch für das Vorkommen im menschlichen Organismus waren²⁵. In weiterer Folge beschäftigten sich M. Hara et al. mit Forschungen zu Antigenen in humaner Samenflüssigkeit und bezeichneten diese als Gamma-Seminoprotein²⁶. Richard J. Ablin et al. arbeiteten dann unter

anderem an neuen Erkenntnissen zu den antigenen Eigenschaften von gut- und bösartigem Prostatagewebe²⁷. Papsidero et al. konnten PSA dann bereits im Serum von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom nachweisen²⁸.

Das Ziel des PSA-Screenings soll die frühzeitige Entdeckung aggressiver Formen des Prostatakarzinoms sein. Es erlaubt unter Umständen eine Krankheitsdiagnose in einem Stadium, in dem eine kurative Behandlung noch möglich ist. Im Zuge von PSA-Screenings werden aber auch zahlreiche Prostatakarzinome gefunden, die ein niedriges Risiko bergen und im Falle einer Behandlung jedoch zu den bekannten Nebenwirkungen der gängigen Therapien wie Inkontinenz und erektiler Dysfunktion führen und somit entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Männer haben²⁹.

Obwohl mehrere große Studien zum populationsbasierten PSA-Screening, wie die ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)³⁰ und eine große schwedische Kohortenstudie³¹ über einen deutlichen Rückgang der Prostatakarzinom-Mortalität berichteten, ist das PSA-Screening immer wieder kontrovers diskutiert worden, da dem Nutzen des Screenings die Behandlungsnebenwirkungen von Behandlungen klinisch insignifikanter Karzinomen gegenüberstehen, die durch das Screening detektiert werden³².

Dieses Spannungsfeld zwischen Überdiagnose beziehungsweise Übertherapie von Karzinomen, mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko und der Früherkennung von solchen, die einer dringenden und schnellen Behandlung bedürfen, haben zu teilweise unterschiedlichen Herangehensweisen in den Empfehlungen zur PSA-Testung geführt.

So ist ein PSA-Test in Deutschland im Moment kein Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung und in den S3-Leitlinien findet man nur die Empfehlung zur anlassbezogenen Information von Männern über die Früherkennung des Prostatakarzinoms – ist eine Früherkennung nach Aufklärung erwünscht, soll ein PSA-Test angeboten werden³³.

Der zum Beginn des Jahres 2020 veröffentlichten negativen Nutzenbewertung des generellen PSA-Screenings der Gesamtbevölkerung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)³⁴ kann sich die

Österreichische Gesellschaft für Urologie jedoch nicht anschließen und empfiehlt den PSA-Test zur Früherkennung bei informierten Patienten weiterhin³⁵.

In den USA hat sich die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) im Jahr 2012 ebenfalls gegen eine generelle Empfehlung zum PSA-Screening von Männern in der Allgemeinbevölkerung ausgesprochen³⁶.

Die Empfehlungen zur Nutzung des PSA-Tests zur Früherkennung von Prostatakarzinomen divergieren also deutlich – neuere Ansätze zur Nutzung des Wertes zur Früherkennung von Karzinomen, evaluieren die Möglichkeiten eines risikoadaptierten Screening-Ansatzes um ein adäquates Gleichgewicht zwischen den durch Überdiagnosen und daraus resultierenden Schäden durch Übertherapie und der effizienten Früherkennung von Karzinomen mit hohem Risiko zu finden³².

Epidemiologisch betrachtet kommt es durch die Diagnose eines solchen Tumors zur Überdiagnose, der zu Lebzeiten des Patienten weder durch klinische noch durch symptomatische Aspekte auffällig geworden wäre. Die Wahrscheinlichkeit einer Überdiagnose ist in weiterer Folge von Faktoren wie Tumorbiologie und Patientencharakteristika abhängig und steigt mit dem Alter stark an.

Klinisch betrachtet werden solche Tumore als überdiagnostiziert betrachtet, die onkologisch ein niedriges Risiko bergen³⁷.

Familiäre Häufung des Prostatakarzinoms

Genetische Hintergründe familiärer Häufungen: Was ist eine familiäre Häufung?

Eine positive Familienanamnese gilt als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms im Verlauf des Lebens.

Entscheidende Hinweise darauf wurden unter anderem schon vor vielen Jahren durch Zwillingsstudien erbracht³⁸.

Eine Studie auf Basis großer, populationsbasierter Datenmengen einer schwedischen Krebsdatenbank gab unter Berücksichtigung der Definition für eine familiäre Häufung bei Vorliegen der Erkrankung in zwei Generationen von Erstlinienverwandten, familiäre Häufungen in etwa 20% der Prostatakrebsfälle an³⁹.

Familiärer Prostatakrebs kann als einfache Häufung der Erkrankung innerhalb einer Familie im Sinne mehrerer Betroffener definiert werden, wobei als mögliche Ursachen verschiedene Mechanismen wie eine gemeinsame, familiäre Exposition gegenüber umwelt- oder ernährungsbedingten Risikofaktoren, das Zusammenspiel mehrerer, verschiedener Gene, der Einfluss einzelner Gene mit niedriger Penetranz oder auch einfach der Zufall, infrage kommen.

Hier ist nun zu erwähnen, dass wiederum nur ein kleiner Teil der Prostatakarzinome mit einer positiven Familienanamnese auf eine monogenetische Erberkrankung zurückgeführt werden kann.

Das hereditäre Prostatakarzinom kann im Gegensatz zur oben genannten, einfachen Häufung innerhalb von Familien als eigener Subtyp familiärer Häufung verstanden werden, der durch die nach Mendelschen Regeln erfolgte Vererbung eines einzelnen Gens innerhalb der Familie zustande kommt und in weiterer Folge zu einer wesentlich erhöhten Prädisposition der betroffenen Individuen für die Entwicklung der Erkrankung führt.

Einschätzungen zum Anteil hereditärer Karzinome an der Gesamtheit der Prostatakrebs-Erkrankungsfälle in einer Population kamen zu dem Ergebnis, dass

ein hereditäres Karzinom in etwa 9% der Fälle vorliegt. Das hereditäre Prostatakarzinom, das durch die Vererbung seltener, hoch penetranter Gene verursacht wird, führt außerdem auch zu einer Prädisposition für das Auftreten der Erkrankung in jüngerem Alter⁴⁰.

So richten auch zahlreiche aktuelle Studien ihre Aufmerksamkeit auf die Genetik des Prostatakarzinoms als entscheidenden Faktor für eine signifikante Risikoerhöhung bei Angehörigen auffälliger Stammbäume im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Bei der Betrachtung von Familienstammbäumen zeigt sich ein starker Zusammenhang des Risikos für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms mit der Anzahl betroffener Individuen innerhalb einer Familie, sowie auch mit dem Erkrankungsalter betroffener Personen, was für die große klinische Bedeutung einer vorhandenen erblichen Prädisposition spricht. Grundsätzlich muss die Wichtigkeit von Genetik und Familienanamnese für die genaue Risikostratifizierung betont werden und zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Entwicklung gezielter Screening-Methoden für Individuen, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen⁴¹.

Verschiedene Tumorsyndrome, die mit einer Prädisposition für bestimmte Tumorerkrankungen einhergehen, führen auch zu einer massiven Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms, woraus sich die dringende Notwendigkeit ergibt, im Falle einer positiven Familienanamnese -auch bei ausschließlich oder hauptsächlich weiblichen betroffenen Individuen- ebenfalls vermehrtes Augenmerk auf männliche Nachkommen zu richten.

Zu diesen Tumorsyndromen gehören unter anderem solche, die durch die autosomal dominante Vererbung von Mutationen in hoch-penetranten Risikogenen (Tumorsuppressorgenen) vererbt werden und dadurch Männer und Frauen gleichermaßen betreffen wie das Li-Fraumeni-Syndrom, HBOC, Lynch-Syndrom und auch solche die durch Gene mit moderater Penetranz verursacht werden^{42,43}.

DNA-Schäden und DNA Damage Response

Das oberste Ziel jeder Lebensform ist die - trotz ständig einwirkenden exogenen und endogenen schädlichen Einflüssen - unversehrte Übertragung des genetischen Materials auf die nächste Generation. Um dieser Gefahr durch DNA-Schädigung zu begegnen, haben Zellen zahlreiche Mechanismen entwickelt, die zusammengefasst als DDR (DNA damage response) bezeichnet werden^{44,45}.

Bei der DNA damage response handelt es sich um einen Signaltransduktionsweg, der in Säugetieren hoch konserviert ist und dessen zentrale Ziele die Reparatur von DNA-Schäden und die Erleichterung der Replikation sind.

Der DDR-Signalweg organisiert die geeignete Reparatur von DNA-Schäden und die Lösung von Problemen, die bei der Replikation auftreten, durch die Aktivität von verschiedenen Sensoren, Transduktoren und Effektoren.

Um das Genom adäquat zu schützen, müssen alle Arten von strukturellen DNA-Änderungen als auch die Vielzahl an Modifizierungen, die die Replikation blockieren, erkannt werden, was durch zumindest fünf unabhängige molekulare Komplexe gewährleistet wird, von denen am meisten über ATM- und ATR-Komplexe bekannt ist⁵⁴. Bei ATM (Ataxia telangiectasia mutated Homolog) und ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3 related) handelt es sich um Serin/Threonin-Kinasen, die im Falle von ATM als Antwort auf Doppelstrangbrüche und im Falle von ATR vor allem durch Einzelstrangbrüche aktiviert werden.

ATM und ATR können ihrerseits dann zahlreiche andere Proteine aktivieren, zu denen auch die beiden Checkpoint-Kinasen CHK1 und CHK2 zählen. Durch eine nachfolgende Phosphorylierung der Phosphatase CDC25 kommt es zur Ubiquitinierung und proteolytischem Abbau derselben und der Zellzyklus wird gestoppt. Erst nach erfolgter Reparatur der DNA-Läsion wird eine Zellzyklusprogression ermöglicht. Die Wahl des Reparatursystems für die vorliegende DNA-Läsion hängt sowohl von der Art des Schadens als auch der Phase des Zellzyklus ab⁶⁷.

DNA-Reparatursysteme

Ausfälle von DNA-Reparatursystemen sind in vielen Fällen Voraussetzung für das Erreichen einer kritischen Anzahl an Mutationen innerhalb einer Zelle und somit für die Krebsentstehung.

Wird auf DNA-Schäden nicht adäquat reagiert, so ist ein rascher Verfall der Qualität des Genoms des betroffenen Zellklons die Folge⁴⁶. DNA-Reparatursysteme sind somit entscheidend für die genomische Stabilität.

Im Zellzyklus einer Körperzelle gibt es verschiedene Checkpoints, an denen der ordnungsgemäße Ablauf vorangegangener Prozesse überprüft und in weiterer Folge auf Abweichungen reagiert wird. Im Falle eines erkannten Fehlers, wird der Zellzyklus gestoppt und eine Reparatur der Defekte ermöglicht. Ist diese Reparatur jedoch nicht mehr möglich, kann die betroffene Zelle noch durch Apoptose eliminiert werden, um eine Übertragung des genetischen Defektes auf die Tochterzelle zu verhindern⁴⁷.

Die wichtigsten DNA-Reparatursysteme, die in menschlichen Zellen aktiv sind, sind im Folgenden genannt. Abhängig vom vorhandenen DNA-Schaden, kommen unterschiedliche Reparatursysteme zum Einsatz:

- 1.) Nukleotid – Exzisionsreparatursystem (NER)
- 2.) Basen- Exzisionssystem (Base Excision Repair, BER)
- 3.) Mismatch- Reparatursystem (MRS)
- 4.) Double Strand Break Repair (DSBR)
 - Non homologous end joining (NHEJ)
 - Homologe Rekombination (HR)

Double Strand Break Repair (DSBR)

Aufgrund der großen Relevanz von DNA-Doppelstrangbrüchen im Zuge der Karzinogenese, wird nun genauer auf die Erkennung und Reparatur von Doppelstrangbrüchen eingegangen.

DNA-Doppelstrangbrüche können durch zahlreiche exogene Ursachen wie beispielsweise ionisierende Strahlen, reaktive Sauerstoffverbindungen, DNA-Endonukleasen und Hemmstoffe der Topoisomerase verursacht werden⁴⁸.

Sie können jedoch auch während der DNA-Replikation entstehen und stellen grundsätzlich eine große Gefahr für die Integrität des Genoms dar, da jene Bruchstücke, die nicht mit dem Zentromer verbunden sind, in der nächsten Mitose verloren zu gehen drohen.

In menschlichen Zellen gibt es zur Wiederherstellung der Kontinuität nach einem Doppelstrangbruch das System der nicht-homologen End-zu-End-Verknüpfung (non-homologous end-joining) und die homologe Rekombination.

Homologe Rekombination

Aufgrund der Wichtigkeit des Reparatursystems der homologen Rekombination im Zuge der Tumorsuppression wird diese hier noch einmal genauer erläutert: Im Verlauf der S-Phase (Synthese-Phase) des Zellzyklus verdoppelt sich die DNA durch semikonservative Replikation des Genoms, sodass am Ende dieser Phase jedes Chromosom aus zwei Schwesterchromatiden besteht⁴⁸.

Bei der homologen Rekombination dient die Information des intakten, homologen Chromosoms bzw. des Schwesterchromatids zur Wiederherstellung des defekten DNA-Stranges. Da das Vorliegen der Schwesterchromatiden als Vorlage für die Reparatur des defekten Stranges eine notwendige Voraussetzung für den Mechanismus der homologen Rekombination ist, findet diese in der späten S-Phase sowie in der G2-Phase statt.

Die Reparatur erfolgt dabei durch Anlagerung des gebrochenen Stranges an den entsprechenden komplementären Bereich des homologen Stranges, der dabei als Matrize für die Wiederherstellung dient, wodurch die Reparatur des defekten DNA-Stranges ermöglicht wird⁴⁹.

Doppelstrangbrüche treten während der DNA-Replikation oft kurz nach der Replikationsgabel im diskontinuierlichen Strang („lagging strand“) auf, wenn beispielsweise Okazaki-Fragmente auf einen Einzelstrangbruch stoßen. In diesem Fall befindet sich das gerade entstandene Schwesterchromatid in unmittelbarer Nähe, wodurch eine optimale Situation für die homologe Rekombination entsteht.

Homologe Rekombinationsdefizienz

Zum genaueren Verständnis des molekulargenetischen Hintergrundes des hereditären Prostatakarzinoms beziehungsweise der starken Risikoerhöhung für maligne Erkrankungen beim Vorliegen von pathogenen Mutationen in Tumorsuppressorgenen im Rahmen von verschiedenen Tumorsyndromen, zu deren Tumorspektrum auch das Prostatakarzinom gehört, ist die folgende Erklärung der homologen Rekombinationsdefizienz von Bedeutung.

In der Zelle sind verschiedene Reparaturmechanismen zur Erhaltung der DNA-Stabilität vorhanden, die für die Aufrechterhaltung der Zellviabilität entscheidend sind⁵⁰. Für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen in der Zelle ist der Mechanismus der homologen Rekombination von wesentlicher Bedeutung, da es sich hier um einen Mechanismus mit geringer Fehleranfälligkeit handelt, an dem zahlreiche Mediatoren beteiligt sind, zu denen auch die beiden *BRCA*-Gene gehören⁵¹. Ein weiterer Mechanismus zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen ist das Nicht-Homologe End-Joining (NHEJ). Dieser ist allerdings wesentlich fehleranfälliger als die homologe Rekombination, da hier keine Vorlage durch das Schwesterchromatid vorhanden ist.

BRCA-Gene spielen eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination (HR) und sind bei Ausfall ihrer Genfunktion aufgrund einer Mutation ursächlich für das Auftreten einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD).

Eine homologe Rekombinationsdefizienz kann jedoch nicht nur durch Keimbahnmutationen, sondern auch durch somatische Mutationen oder epigenetische Modifikationen von in den Vorgang der homologen Rekombination involvierten Gene verursacht werden⁵².

Allen im Folgenden beschriebenen für hereditären Tumorsyndromen, liegt die Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens zugrunde. Analog zur Two-Hits-Theorie von Knudson, kommt es durch eine Keimbahnmutation in einem Tumorsuppressorgen zu einer stark erhöhten Prädisposition für die Entwicklung

von verschiedenen malignen Erkrankungen mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Krebsrisiken für die verschiedenen Organe.

Tumorsuppressorgene und ihre Funktion

Two-Hits-Theorie von Knudson

Das Retinoblastom entsteht aus Zellen der embryonalen Retina und seine Entstehung beruht häufig auf einer genetischen Prädisposition – diese tritt mit einer Indizienz von 1:20.000 auf und wird autosomal dominant vererbt. Bei etwa 40% der betroffenen Kinder liegt die oben beschriebene Prädisposition vor.

Beruhend auf den Beobachtungen zum Retinoblastom-Gen (RB1) formulierte der Arzt Alfred Knudson das Two-Hits-Modell⁵³. Da ein Tumor nur entsteht, wenn beide Allele des Gens mutiert sind, ist das Krebsrisiko für Patienten, die bereits mit einem monoallelischen Verlust geboren werden, sehr groß. In diesem Falle reicht nämlich bereits eine Mutation aus, um den vollständigen Verlust der RB-Funktion herbeizuführen⁵⁴.

Tumorsuppressoren gehören zu einer großen Gruppe von Molekülen, die verschiedene Funktionen wie die Kontrolle der Zellteilung, die Auslösung der Apoptose, die DNA-Reparatur und das Verhindern der Metastasenbildung, ausüben. Ein Funktionsausfall eines Tumorsuppressors kann daher zur Krebsentstehung beitragen, da es zur unkontrollierten Zellteilung kommt⁵⁵.

Die Tumorgenese, die durch Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens zustande kommt, kann durch das oben erläuterte Two-Hits-Modell erklärt werden. In gesunden Zellen liegen zwei funktionstüchtige Allele des Tumorsuppressors vor, von denen eines maternalen und das zweite paternalen Ursprungs ist. In der gesunden Zelle liegen zwei funktionstüchtige Allele vor, von denen für die Entstehung eines Tumors beide inaktiviert werden müssen – dies entspricht der Situation bei der Entstehung einer sporadischen Krebserkrankung

Im Falle einer genetischen Prädisposition für eine Tumorerkrankung ist hingegen bereits eines der beiden Allele des Tumorsuppressor-Gens durch eine Keimbahnmutation des betroffenen Individuums inaktiviert. Hier kommt es bereits durch eine sporadische Mutation des zweiten Allels zur Entstehung einer

Krebszelle, in der dann beide Allele mutiert vorliegen. Für das Auftreten eines Funktionsverlustes („loss of function“), muss in diesem Fall also lediglich eines der beiden Allele inaktiviert werden⁵⁶.

Li-Fraumeni-Syndrom

Das Li-Fraumeni-Syndrom ist ein Tumorsyndrom, das mit einem stark erhöhten Risiko für ein breites Spektrum an malignen Erkrankungen in verschiedensten Organen einhergeht. Am häufigsten entwickeln Betroffene adrenokortikale Karzinome, Mammakarzinome, Karzinome des Zentralnervensystems, Osteosarkome und Weichteilsarkome, aber auch eine Vielzahl anderer Tumore kommt vor. Darunter befinden sich beispielsweise auch Leukämien, Lymphome, gastrointestinale Tumore, Ovarialkarzinome und Karzinome des Pankreas und der Prostata. Insgesamt ist auch das Risiko erhöht, im Laufe des Lebens an mehreren Primärkarzinomen zu erkranken⁵⁷.

Diese Erkrankungen können bereits im Kindesalter, oder aber auch erst im Erwachsenenalter auftreten, wobei das Lebenszeitrisko für Frauen noch höher ist als für Männer⁵⁸.

Zahlen für die Risikobewertung für Träger einer pathogenen p53-Mutation variieren naturgemäß abhängig vom beobachteten Kollektiv und sind auch in den verschiedenen Lebensphasen unterschiedlich.

Mai et al., 2016 gaben für betroffene Frauen ein kumulatives Krebsrisiko von 50% bis zu einem Alter von 31 Jahren an. Das Risiko für betroffene Männer lag bei 46% und wurde für beide Geschlechter bis zu einem Alter von 70 Jahren mit nahezu 100% angegeben. Unterschiede zur Risikobezifferung zwischen den Geschlechtern konnten in den verschiedenen Lebensphasen angegeben werden – während das Krebsrisiko für Frauen nach dem 20. Lebensjahr am höchsten war, hatten Männer das höchste Risiko in der Kindheit und dem späten Erwachsenenalter³⁴.

P53 ist das in malignen Neoplasien am häufigsten mutierte Gen und wesentlicher Bestandteil des DNA-damage-checkpoints. Im Falle einer Mutation des Gens, fallen die Sicherungsmechanismen des damage checkpoints – G1-Arrest und Apoptose-Induktion - aus.

Ein funktionstüchtiges p53-Gen kann somit als „Wächter über die Integrität des Genoms“ betrachtet werden. Durch die Vererbung eines defekten p53-Allels kommt es zum Li-Fraumeni-Tumorsyndrom, das sich wie oben beschrieben in einer ausgeprägten Prädisposition für zahlreiche Tumorerkrankungen äußert.

Li-Fraumeni-Syndrom in Bezug auf das Prostatakarzinom

Obwohl der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Prostatakarzinoms bei Trägern einer p53-Keimbahnmutation in Studien bis dato tendenziell seltener thematisiert wurde, gibt es aktuell dennoch Fallbeschreibungen einzelner Patienten, aber auch Beobachtungen innerhalb größerer Kohorten, die sich diesem Thema widmen und die Wichtigkeit für betroffene Individuen erklären⁵⁹.

Da von einem Li-Fraumeni betroffene Männer durch verbesserte Screening- und auch Behandlungsmöglichkeiten maligner Erkrankungen eine zunehmend höhere Lebenserwartung haben, werden folglich auch häufiger Lebensdekaden erreicht in denen die Prävalenz des Prostatakarzinoms zunehmend ist und eine Früherkennung in einem Stadium, in dem eine kurative Behandlung noch möglich ist für diese Patienten von entscheidender Bedeutung ist.

Auch bei der Behandlung ergeben sich durch die erhöhte Tumorprädisposition zu beachtende Besonderheiten – Spees et al., 2015 empfehlen beispielsweise, im Falle einer lokalisierten Erkrankung von Behandlungen mit ionisierender Strahlung und Brachytherapie abzusehen, da die Mutation im p53-Gen in der Vergangenheit mit einer gewissen Resistenz von Tumoren gegenüber ionisierender Strahlung assoziiert werden konnte⁶⁰ und da im genannten Patientenkollektiv durch die Strahlenexposition auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von sekundären Tumoren vorliegt⁶¹.

Eine große aktuelle Studie von Maxwell et al., betont, dass die Datenlage zum Zusammenhang des Prostatakarzinoms mit einer pathogenen Keimbahnmutation in p53 im Allgemeinen unzureichend ist und weiterer Bearbeitung bedarf⁵⁹.

HBOC (Hereditäres Brust-und Eierstockkrebssyndrom)

Laut der Definition des National Cancer Institutes definiert sich das hereditäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom als „an inherited disorder, in which the risk of breast and ovarian cancer is higher than normal“⁶².

Die beiden Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2* tragen wesentlich zur Aufrechterhaltung der genomischen Integrität sowie zur Transkriptionsregulation bei und führen im Falle einer Mutation derselben zu einem stark erhöhten Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinome, sowie zu Pankreas- und Prostatakarzinomen und auch Mammakarzinomen bei Männern⁶³.

Beim HBOC-Syndrom handelt es sich um ein autosomal dominant vererbtes Tumorsyndrom, das unter anderem häufig durch Keimbahnmutationen der oben genannten Gene *BRCA1* und *BRCA2* verursacht wird und mit einer erhöhten Prädisposition für verschiedene Krebsarten einhergeht, wobei die Risiken für die Entwicklung von Mamma- und Ovarialkarzinomen am höchsten sind⁶⁴.

Bei den beiden *BRCA*-Genen handelt es sich um Tumorsuppressorgene, die verschiedene Aufgaben im Rahmen des Erhalts der genomischen Integrität erfüllen und eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch den Mechanismus der homologen Rekombination spielen⁶⁵.

Die Zahlen zur Bezifferung des Krebsrisikos für *BRCA*-Mutationsträgerinnen stammen hauptsächlich aus Familienstudien, da das Vorkommen dieser Mutationen selten ist.

Zur Risikobewertung des Krebsrisikos für Trägerinnen von *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen wurden zahlreiche aktuelle Studien veröffentlicht, die teilweise unterschiedliche Zahlenangaben zur Bezifferung des Krebsrisikos zum Ergebnis hatten, die Hochrisikosituation für betroffene Individuen jedoch durchwegs klar darstellten⁶⁶.

In einer großen prospektiven Kohortenstudie konnten Kuchenbaecker et al 2017 für *BRCA1*-Trägerinnen ein kumulatives Brustkrebsrisiko bis zu einem Alter von 80 Jahren von 72% (95% CI, 65%-79%) und für *BRCA2*-Trägerinnen von 69% (95% CI, 61%-77%) angeben. Das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms konnte mit 44% (95% CI, 36%-53%) für *BRCA1*-Trägerinnen und mit 17% (95% CI, 11%-25%) für *BRCA2*-Trägerinnen angegeben werden. Das Risiko für kontralateralen Brustkrebs war ebenfalls erhöht und es konnte ein Einfluss der Familiengeschichte auf das Krebsrisiko festgestellt werden – außerdem konnte

eine Risikoerhöhung mit zunehmender Anzahl der betroffenen erst- und zweitgradigen Verwandten beobachtet werden⁶⁷.

In einer Metaanalyse von Antoniou et al. 2003, die Daten aus 22 Studien nutzte, wurde zur Risikoabschätzung von Trägerinnen einer Mutation eine modifizierte Segregationsanalyse verwendet. Das mittlere, kumulative Risiko wurde hier bis zu einem Alter von 70 Jahren angegeben und betrug bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation für Brustkrebs 65% (95% CI 44%–78%) und 39% (18%–54%) für Eierstockkrebs.

Bei *BRCA2*-Trägerinnen konnte das Brustkrebsrisiko mit 45% (31%–56%) angegeben werden und jenes für Eierstockkrebs mit 11% (2.4%–19%). Das Risiko für Mutationsträgerinnen war außerdem höher, wenn das Alter für das Auftreten des Brustkrebses bei den jeweiligen Indexpatienten unter 35 Jahren lag⁶⁸.

Eine weitere Metaanalyse von Chen et al., 2007, die auf 10 Studien basierte, berichtete folgende Zahlen zur Risikobewertung für Trägerinnen von pathogenen Mutationen in den beiden *BRCA*-Genen bis zu einem Alter von 70 Jahren: Das kumulative Brustkrebsrisiko betrug 55% (95% CI, 50% - 59%) für *BRCA1*-Trägerinnen und 47% (95% CI, 42% - 51%) für *BRCA2*-Trägerinnen. Für das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken wurden Risiken von 39% (95% CI, 34%-45%) bei Mutation in *BRCA1* und 17% (95% CI, 13%- 21%) bei Trägerinnen einer Mutation in *BRCA2* angegeben⁶⁹.

HBOC in Bezug auf das Prostatakarzinom

Beim HBOC-Syndrom, das durch pathogene Mutationen in den *BRCA*-Genen verursacht wird, kommt es auch zu einer starken Risikoerhöhung für die Entwicklung von Prostatakarzinomen^{70,71,72}. Die absoluten Zahlenangaben variieren dabei jedoch und es gibt auch deutliche Unterschiede in der Risikoeinschätzung zwischen *BRCA1*- und *BRCA2*-Trägern. In der Literatur sind hier auch teilweise divergente Angaben zur entsprechenden Risikoerhöhung bei Mutationsträgern zu finden.

Aktuelle, absolute Zahlen zur Risikobewertung wurden beispielsweise in einer großen Kohortenstudie mit gesunden Trägern von *BRCA*-Mutationen von Nyberg

et al., 2020 angegeben. Das ermittelte, absolute Risiko wurde für *BRCA2*-Träger bis zu einem Alter von 75 Jahren mit 27% (95% CI 17–41%) und mit 60% (95% CI 43–78%) bis zu einem Alter von 85 Jahren angegeben und erhöhte sich in Abhängigkeit der Anzahl betroffener Angehöriger. Die absoluten Risiken für *BRCA1*-Träger wurden bis zu einem Alter von 75 Jahren mit 21% (95% CI 13–34%) und bis zu einem Alter von 85 Jahren mit 29% (95% CI 13–43%) beziffert. Auch die bereits in zahlreichen anderen Studien beschriebenen Assoziationen von pathogenen *BRCA2*-Mutationen mit aggressiveren Formen des Prostatakarzinoms, konnten hier untermauert werden.

Im Weiteren konnte eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation festgestellt werden – Mutationsträger, deren Mutation sich innerhalb der OCCR (ovarian cancer cluster region; c2831-c6401) befand, hatten ein signifikant niedrigeres Risiko, das jedoch noch deutlich über dem Populationsrisiko lag⁷³.

Inhalt zahlreicher Studien neben der Risikoerhöhung auch der aggressivere klinische Verlauf von hereditären Karzinomen, das bereits bei der lokalen Form der Erkrankung beobachtet werden kann:

Castro et al., 2015 untersuchte Patienten mit Keimbahnmutation in den *BRCA*-Genen mit Diagnose eines lokalisierten Prostatakarzinom und konnten sowohl ein reduziertes krebsassoziiertes als auch metastasenfrees Überleben im Vergleich zu Individuen ohne Mutation feststellen, wenn ihre Krankheit konventionell behandelt wurde. Diese Behandlungen waren entweder eine radikale Prostatektomie oder Radiotherapie⁷⁴.

Gallagher et al., 2010 beschrieben in einer prospektiven Kohortenstudie einer Gruppe von askenasischen Juden mit lokalisierten Prostatakarzinomen ein 3-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten der Erkrankung bei Männern mit *BRCA2*-Mutation, sowie schlechter differenzierte Tumore (Gleason Score >7) im Erkrankungsfall, während für *BRCA1*-Träger keine Risikoerhöhung angegeben wurde. Dennoch wurde für den weiteren klinischen Verlauf für Träger von Mutationen in beiden *BRCA*-Genen ein schlechterer Verlauf mit höherem Risiko

für das erneute Auftreten der Erkrankung sowie für Prostatakrebs-assoziierte Todesfälle beschrieben⁷⁰.

Prostatakarzinome mit *BRCA2*-Mutation können von sporadischen Formen der Erkrankung durch ein besonderes Mutationsprofil unterschieden werden und zeigen spezifische Mutationen, die in sporadischen Erkrankungsfällen kaum beobachtet werden können.

Dieses ähnelt demjenigen von mCRC und zeigt eine Dysregulation von Signalwegen, die mit aggressiven Formen der Erkrankung vergesellschaftet ist⁷⁵.

In Anbetracht der Studienlage kann zusammenfassend gesagt werden, dass das Hauptaugenmerk klinisch jedenfalls auf das *BRCA2*-positive Prostatakarzinom zu richten ist, da diese Mutationsträger von klinisch potentiell ungünstigen Verläufen der Erkrankung betroffen sind und so von einer Früherkennung durch entsprechende Screening-Maßnahmen besonders profitieren können.

Die Kenntnis des Mutationsstatus kann darüber hinaus auch für Therapieentscheidungen wie das Abwägen der Notwendigkeit einer radikalen Prostatektomie äußerst bedeutsam sein, sowie auch als Entscheidungsgrundlage für die Auswahl geeigneter, medikamentöser Therapien im Sinne einer zielgerichteten Behandlung in Abhängigkeit von den molekulargenetischen Eigenschaften des Tumors, dienen – dieser Gesichtspunkt wird in einem folgenden Kapitel thematisiert.

Abschließend ist als wesentlicher Punkt außerdem die Wichtigkeit des Mutationsstatus bei Vorhandensein einer Keimbahnmutation für möglicherweise betroffene Angehörige zu nennen, die durch Kenntnis des eigenen Mutationsstatus einerseits von geeigneten Vorsorgemaßnahmen profitieren könnten, wenn sie ebenfalls Mutationsträger sind, oder Entlastung erfahren dürfen, sollten sie die Keimbahnmutation nicht geerbt haben.

Lynch-Syndrom

Beim Lynch-Syndrom oder HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom) handelt es sich ebenfalls um eine autosomal dominant vererbte Erberkrankung, die mit einer erhöhten Prädisposition für mehrere, verschiedene Tumorarten, die in frühem Lebensalter auftreten, einhergeht. Hier sind vor allem Kolonkarzinome zu nennen, aber auch Karzinome des Endometriums und des Magens, sowie der Gallengänge, des Pankreas und des Ovars⁷⁶.

Das Lynch-Syndrom kommt durch Keimbahnmutationen in vier Mismatch-Repair-Genen (MMR-Genen) zustande – die krankheitsursächlichen Mutationen liegen dabei zu 90% auf den Genen *MLH1* und *MSH2* und zu etwa 10% auf den Genen *MSH6* und *PMS2*⁷⁷.

Die Mutationen in den genannten Tumorsuppressorgenen führen zur Inaktivierung des Genprodukts, wobei Rasterverschiebungen, Nonsense- und Splicemutationen dominieren⁷⁶. Aktuelle Studien zur Risikoerhöhung für Individuen mit einem Lynch-Syndrom, geben ein Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms von 50% an, wenn eine Mutation in *path_MLH1* und *path_MSH2* vorliegt, auch wenn entsprechende Vorsorgemaßnahmen wie Koloskopien oder Polypektomien durchgeführt werden und in höherem Alter wird außerdem speziell für *MSH_2*-Träger ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Prostatakarzinomen angegeben⁷⁸.

Lynch-Syndrom und Prostatakarzinom

Zahlreiche aktuelle Studien beschäftigen sich zunehmend mit dem Einfluss des Vorhandenseins von Keimbahnmutationen auf die optimale klinische Vorsorge und das Management im Erkrankungsfall. Im Falle von Keimbahnmutationen in den Mismatch-Repair-Genen ist das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken für männliche Mutationsträger ebenfalls erhöht – die konkrete Risikoerhöhung dürfte aber von der Art der Mutation abhängig sein.

Schon eine ältere retrospektive Kohortenstudie mit Trägern von MMR-Mutationen von Grindeal et al., 2009 berichtet von einer signifikant höheren Anzahl an Prostatakarzinomfällen bei den Genträgern, als durch den Zufall zu erwarten gewesen wären. Durch die fehlende Expression des Genprodukts im Tumorgewebe der Prostatakarzinome von MMR-Mutationsträgern wurde auf den

Zusammenhang des Prostatakarzinoms mit dem Lynch-Syndrom geschlossen. Im Weiteren konnte ein niedrigeres Erkrankungsalter und ein hoher Gleason-Score in Erkrankungsfällen von MMR-Mutationsträgern beobachtet werden⁷⁹.

Die aktuellen Ergebnisse der ersten Screening-Runde der IMPACT-Studie – einer internationalen, prospektiven Studie zum Prostatakarzinom bei Männern, die ein genetisch höheres Risiko aufweisen – hatte nach ursprünglichem Screening von Männern mit BRCA-Mutationen, ebenfalls eine Kohorte mit Männern gebildet, die Mutationen in Mismatch-Repair-Genen aufwiesen. Eingeschlossen wurden hier Männer mit *MLH1*, *MSH2*- und *MSH6*-Mutationen. Träger von *PMS2*-Mutationen wurden aufgrund des Mangels an Daten, die auf eine Risikoerhöhung bei Trägern dieser Mutationen hinweisen, nicht beachtet. Auch die Rolle der PSA-Testung in der beschriebenen Kohorte sollte genau evaluiert werden. Die Studie zeigte eine signifikant höhere Inzidenz an Prostatakrebs bei Trägern pathogener Mismatch-Varianten in *MSH2* und *MSH6*, was die Vermutung des Zusammenhanges dieser Mutationen mit dem vermehrten Auftreten des Prostatakarzinoms stützte.

Auch die Inzidenz von klinisch signifikanten Tumoren war sowohl in den *MSH2*- als auch in den *MSH6*-Trägern höher. Diese Beobachtung spricht für einen aggressiveren Phänotyp dieser Tumore bei Genträgern, denn es konnten hier höherer Gleason-Scores beobachtet werden, die generell mit einer aggressiveren Tumorbiologie und einer schlechteren Prognose vergesellschaftet, sind. Ein weiterer wichtiger Punkt der Studienergebnisse war der hohe Anteil klinisch signifikanter Prostatakrebsfälle, der durch Analyse der Biopsien entdeckt wurde bei gleichzeitig niedriger Prostatakrebsinzidenz – dies verstärkt die Annahme, dass das Risiko einer Überdiagnose bei Trägern von *MSH2*- und *MSH6*-Mutationen als gering einzuschätzen ist.

Darüber hinaus stützen die Ergebnisse der Arbeit auch die Annahme, dass PSA-Testungen im Kollektiv männlicher Hochrisikopatienten mit Mutationen in *MSH2* und *MSH6* zur Identifizierung klinisch signifikanter Karzinome, die einer Behandlung bedürfen, dient. Zusammengefasst konnten also sowohl eine erhöhte Prostatakarzinominzidenz unter den Genträgern, als auch eine größere Anzahl klinisch signifikanter Tumore beobachtet werden⁸⁰.

ATM und das Prostatakarzinom

Das *ATM*-Protein nimmt eine zentrale Rolle bei der Erkennung und Abwehr von durch ionisierende Strahlung ausgelöste DNA-Schäden ein und es kommt es bei homozygoten und compound-heterozygoten Trägern von Mutationen im *ATM*-Gen zu einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit und dem klinischen Bild der Ataxia telangiectasia (AT). Leitsymptom der Erkrankung sind Gang- und Koordinationsstörungen, gefolgt von Störungen der Augenmuskeln und Teleangiektasien.

Weiters ist das Krankheitsbild der Ataxia telangiectasia mit Kleinhirnatrophie, Immundefekten und lymphoretikulären Neoplasien vergesellschaftet⁸¹.

Das *ATM*-Gen umfasst 66 Exons und liegt auf Chromosom 11 (11q22.3) und kodiert für eine Proteinkinase. Während biallelische Mutationen im *ATM*-Gen zur oben genannten AT führen, weisen heterozygote Anlageträger von pathogenen Mutationen im *ATM*-Gen eine erhöhte Tumorprädisposition, insbesondere für Brustkrebs, aber auch andere Tumorerkrankungen auf⁸².

Neben den *BRCA*-Genen ist die durch *ATM*-Mutationen verursachte Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom Inhalt verschiedenster Studien und das Gen ist mittlerweile als Risikogen auch in vielen NGS-Panelen zur Risikobewertung für das Prostatakarzinom bei Familien mit diesbezüglich auffälligen Stammbäumen enthalten.

Eine große Studie von Karlsson et al 2020 analysierte NGS-Daten aus über 8000 Proben eines Patientenkollektivs verschiedener Studiengruppen europäischer Abstammung zur Bestimmung des Prostatakarzinomrisikos im Falle von Keimbahnmutationen im *ATM*-Gen und konnte die angenommene Wichtigkeit von Mutationen dieses Gens als Ursache einer moderaten Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom bei Männern europäischer Abstammung unterstreichen. Männer, die Träger einer (wahrscheinlich) pathogenen *ATM*-Mutation waren, zeigten ein vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung der Erkrankung und hatten außerdem ein erhöhtes Risiko, die Erkrankung in jüngerem Alter zu entwickeln⁸³.

Bei Beobachtungen zum Vorhandensein von seltenen Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen in aggressiven Formen des Prostatakarzinoms waren Mutationen im *ATM*-Gen nach *BRCA2*-Mutationen am zweithäufigsten vorhanden. Mijuskovic et al., 2018 fanden diese Mutationen in 12,2% der metastasierten Fälle im Vergleich zu 2,8% in der Gruppe mit den nicht-aggressiven Erkrankungsformen, was ebenfalls im Einklang mit weiteren Studien zum Zusammenhang zwischen aggressiven Prostatakrebsformen und dem Vorhandensein von Mutationen in Reparaturgenen steht⁸⁴.

Auch in einer retrospektiven Fallstudie mit Patienten unterschiedlicher ethnischer Gruppen zum Outcome von Prostatakrebserkrankungsfällen, konnte gezeigt werden, dass die Mutationsfrequenz in Fällen mit letalem Ausgang wesentlich höher war als in lokalisierten Fällen. Auch hier wurden Mutationen im *ATM*-Gen nach Mutationen im *BRCA2*-Gen am zweithäufigsten gefunden und die Überlebenszeit der Mutationsträger war kürzer⁸⁵.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Datenlage aktueller Studien dafürspricht, dass Mutationen im *ATM*-Gen sowohl mit einem allgemein erhöhten Erkrankungsrisiko als auch mit aggressiveren Formen der Erkrankung und in weiterer Folge schlechteren klinischen Outcomes in Zusammenhang stehen. Eine erhöhte Aufmerksamkeit für das klinische Management von *ATM*-Mutationsträgern im Hinblick auf verbesserte Vorsorge und auch spezialisierte Therapien können also für die Früherkennung und das Verhindern von nicht mehr beherrschbaren, metastasierten Erkrankungen von entscheidender Bedeutung sein.

CHEK2 und das Prostatakarzinom

Um die Auswirkungen von pathogenen Mutationen im *CHEK2*-Gen nachzuvollziehen, muss zunächst die molekulargenetische Funktion des Gens und die Bedeutung des Genprodukts für die Zellzykluskontrolle näher beleuchtet werden.

Das Genprodukt des *CHEK2*-Gens ist die Checkpoint-Kinase Chk2, eine Serin/Threonin-Kinase, die Schlüsselfunktionen im Zuge der DNA damage response einnimmt. Nach der Aktivierung, phosphoryliert Chk2 zahlreiche weitere Proteine, von denen viele in eine der vier funktionellen Gruppen - DNA-Reparatur, Zellzyklusregulation, p53-Signalgebung und Apoptose- involviert sind und im Zuge

dessen an einem oder mehreren Serin/Threonin-Resten phosphoryliert werden. In Gegenwart von DNA-Doppelstrangbrüchen, induziert Chk2 den Zellzyklusarrest⁸⁶.

Im Allgemeinen dienen zelluläre Checkpoints als molekulare Signalwege, die als Reaktion auf eine DNA-Schädigung aktiviert werden und in weiterer Folge zur Apoptose der geschädigten Zelle führen, oder eine Reparatur des Schadens durch einen Zellzyklusarrest ermöglichen. Der ATM-Chk2-Signalweg kann primär durch DNA-Doppelstrangbrüche aktiviert werden, die entweder durch ionisierende Strahlung, DNA-schädigende Agenzien oder aber auch im Zuge der Replikation zustande kommen⁸⁷.

Pathogene Mutationen im *CHEK2*-Gen zählen zu den in Tumoren häufig vorkommenden Mutationen und werden auch mit der Entstehung von Prostatakarzinomen in Zusammenhang gebracht⁸⁸. In einer Studie zu metastasierten Prostatakarzinom von Prichard et al. wurden *CHEK2*-Mutationen am dritthäufigsten gefunden⁸⁹ und auch in einer aktuellen Studie von Giri et al., konnte ein Zusammenhang zwischen *CHEK2*-Mutationen und dem Vorliegen von höheren Gleason-Scores feststellen⁹⁰.

Die aktuelle Studienlage spricht also für eine Einstufung des *CHEK2*-Gens als Risikogen mit niedriger bis moderater Penetranz und die Zuführung von Trägern dieser Mutation zu intensivierten Vorsorgeuntersuchungen wird dadurch als sinnvoll erachtet⁸⁸.

Therapie des Prostatakarzinoms

Die Behandlung des Prostatakarzinoms hat sich im letzten Jahrzehnt aufgrund verschiedener Faktoren wie beispielsweise neue Therapeutika, verbesserte Möglichkeiten der Bildgebung sowie den Einsatz des Next Generation Sequencing stark verändert. Obwohl die meisten betroffenen Patienten eine Form der Erkrankung ohne hohes Mortalitätsrisiko zeigen, kristallisiert sich bei anderen Betroffenen eine intermediäre oder Hochrisiko-Situation der Erkrankung heraus, die zum Tode führen kann. Aufgrund der Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms stellt der Androgenentzug ein effektives therapeutisches Mittel dar und die Krankheitsprogression trotz Hormonentzug

Im Folgenden werden die laut S3-Leitlinien üblichen Behandlungsmethoden für lokalisierte und metastasierte Erkrankungen kurz erläutert.

Gemäß den S3-Leitlinien stellt die radikale Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine primäre Therapieoption für Patienten aller Risikogruppen dar und hat sowohl die komplette Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand, als auch den Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten ebenfalls den Erhalt der Erektionsfunktion zum Ziel.

Weitere primäre Therapieoptionen im lokal begrenzten Fall umfassen die perkutane Strahlentherapie für alle Risikogruppen und beim Vorliegen eines niedrigen Risikoprofil auch die Brachytherapie. Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom kommt neben der radikalen Prostatektomie ebenfalls die perkutane Strahlentherapie mit zusätzlicher hormonablativer Therapie zur Anwendung und die Brachytherapie kommt nur bei Vorliegen einer bestimmten klinischen Kategorie (cT3) und in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung infrage.

Außerdem kann im Anschluss an die radikale Prostatektomie bei bestimmten Risikogruppen auch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie nötig sein. Das metastasierte Prostatakarzinom wird dann in Abhängigkeit von der Hormonsensitivität, Fortschritt der Erkrankung und verschiedenen weiteren

klinischen Parametern durch Androgendeprivation, Hormontherapien und Prednisolon sowie Chemotherapien behandelt ²².

Zielgerichtete Therapie von Trägern pathogener Keimbahnmutationen - PARP-Inhibitoren

Molekulare Funktionen von PARP-Enzymen

Um den Wirkmechanismus der Therapien mit PARP-Inhibitoren zu erklären, muss zunächst näher auf die Funktionen von PARP-Enzymen, die im Zuge zielgerichteter Therapien das gewählte Angriffsziel darstellen, eingegangen und ihre Rolle im Zuge der Reparatur von DNA-Schäden in der Zelle, erläutert werden.

DNA-Schäden und ihre Reparatur beziehungsweise das Ausbleiben derselben sind für die Krebsentstehung wesentlich und in gesunden Zellen existieren molekulare Signalwege, die wie bereits weiter oben beschrieben als DNA damage response (DDR) die nachteiligen Folgen dieser Schädigungen verhindern und somit die Erhaltung der genomischen Integrität gewährleisten sollen. Bedeutende Funktionen kommen im Zuge des DDR unter anderem dem Enzym Poly (ADP-Ribose) -Polymerase zu⁹¹.

Am meisten Informationen liegen hier über PARP1 vor, das die kovalente Bindung von ADP-Ribose-Einheiten mit NAD⁺ als Substrat an Akzeptorproteine oder PARP1 selbst, als Reaktion auf DNA-Strangbrüche, katalysiert. Als Resultat dieses Vorgangs entsteht ein lineares oder verzweigtes Polymer aus ADP-Ribose-Einheiten (PAR), das seinerseits wieder mit weiteren Proteinen, die unter anderem an der zellulären Antwort auf DNA-Schäden beteiligt sind, interagieren kann⁹².

Die Rekrutierung von Poly-(ADP-Ribose) -Polymerase 1 als Reaktion auf unterschiedliche Arten von DNA-Schäden, erfolgt als einer der ersten Schritte des DDR und die auch als PARYlierung bezeichnete Anheftung negativ geladener Poly-(ADP)-Ribose-Einheiten an PARP 1 selbst sowie auch zahlreiche Zielproteine, trägt zu den meisten bekannten Funktionen von PARP 1 im Zuge der DNA-Reparatur bei.

Dieser Vorgang der PARYlierung ist nicht nur für die Funktionen von PARP1 im Zuge der Reparatur von Einzel- als auch Doppelstrangbrüchen wesentlich,

sondern spielt darüber hinaus auch für die Stabilisierung der Replikationsgabel und die Modifizierung der Chromatinstruktur zur Erleichterung der Reparatur von erfolgten DNA-Schädigungen eine wichtige Rolle⁹³.

Die PARYlierung ist also in zahlreiche zelluläre Funktionen involviert, zu denen auch die DNA damage response zählt, wobei PARP1 hier als Sensor von DNA-Schäden fungiert. PARPs interagieren mit verschiedensten Faktoren der DDR-Maschinerie und die mit NAD⁺ als Substrat synthetisierten PAR-Ketten müssen im Weiteren von diversen Proteinen wie den DDR-Faktoren erkannt werden. PAR dient dabei der Rekrutierung der DDR-Maschinerie an der Stelle des DNA-Schadens, wobei bis dato unklar ist in welcher Weise die Assemblierung der DDR-Faktoren exakt erfolgt, da PAR-Ketten keine Sequenzspezifität aufweisen⁹⁴.

Synthetic lethality und das Wirkprinzip von PARP-Inhibitoren

Eines der Prinzipien, auf dem die Anwendung der PARP-Inhibitoren beruht, ist die synthetische Letalität, bei der die Kombination zweier Gegebenheiten, die unabhängig voneinander keinen Zelltod zufolge hätten, gemeinsam auftreten und so zum Zelltod führen⁹⁵.

Von der synthetischen Letalität zweier Gene, spricht man also dann, wenn die Mutation von einem der beiden Gene alleine mit der Lebensfähigkeit vereinbar ist, während die Mutation von beiden Genen zusammen zum Zelltod führt, wodurch es bei Inhibierung der Genprodukte von Genen, die für krebserzeugende Mutationen letal sind, zum Zelltod derjenigen Zellen kommt, in denen entsprechende Mutationen vorkommen. Die Nutzung dieses Konzepts der synthetischen Letalität bietet die Möglichkeit der Entwicklung krebsspezifischer Therapien, die normale Zellen nicht beeinträchtigen sollen⁹⁶.

Das therapeutische Wirkprinzip von PARP-Inhibitoren in Zellen mit aufgrund von BRCA-Mutationen kompromittierter Fähigkeit zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination kann durch die Funktionsweise des oben genannten Prinzips näher erläutert werden:

Ein Ausbleiben der Reparatur von DNA-Schäden ist für die Induktion von Mutationen, die die Entstehung von Krebserkrankungen fördern von zentraler

Bedeutung und die Integrität des Zellgenoms soll im Zuge der DNA damage response durch verschiedene molekulare Signalwege gewahrt werden ⁵⁵.

Im Falle des Auftretens von Einzelstrangbrüchen kommen bei der Reparatur Basenexzisionsreparatur (BER), Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER) oder Mismatch-Repair (MMR) zum Einsatz, während bei den wesentlich problematischeren Doppelstrangbrüchen in eukaryotischen Zellen der Mechanismus der homologen Rekombination (HR) und des Nicht-homologen-End-Joinings (NHEJ) zur Verfügung steht.

Die beiden als Tumorsuppressorgene klassifizierten Gene BRCA1 und BRCA2 kodieren für große Proteine, die unter anderem wichtige Rollen im Zuge der DNA-Reparatur haben⁹⁷ und im Zuge dieser, kritische Funktionen für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch den Mechanismus der homologen Rekombination haben ⁵⁵.

In Zellen, in denen die DNA-Reparatur durch homologe Rekombination aufgrund eines Funktionsverlustes von BRCA1 oder BRCA2 nicht mehr stattfinden kann, bleiben Doppelstrangbrüche bestehen oder die Zelle muss auf fehleranfälligeren Reparaturmechanismen wie das NHEJ oder single strand annealing (SSA) zurückgreifen. Während die Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination praktisch fehlerfrei arbeitet, kann die Reparatur durch das NHEJ oder das SSA durch ihre Fehleranfälligkeit jedoch eine daraus resultierende genomische Instabilität zur Folge haben⁹⁸.

In Zellen, die heterozygote BRCA-Mutationen tragen, geht das funktionierende Wildtyp-Allel also häufig im Rahmen der Tumorgenese verloren und Doppelstrangbrüche können in diesen Zellen nicht mehr durch die homologe Rekombination behoben werden, wodurch die Karzinogenese und die Bildung eines Tumors, der sich dann genetisch vom Restgewebe unterscheidet angetrieben wird⁹⁹.

Eine wesentliche Komponente der Reparatur von Einzelstrangbrüchen durch die Basenexzisionsreparatur (BER) ist das DNA-Reparaturenzym PARP1, dessen Inhibierung zu einer Anhäufung von unreparierten Einzelstrangbrüchen führt. Diese werden in proliferierenden Zellen in Folge zu Doppelstrangbrüchen, die in HR-defizienten Zellen jedoch nicht durch homologe Rekombination repariert

werden können und dann im Zelltod resultieren. In Zellen mit HR-Defizienz aufgrund eines BRCA-Funktionsverlustes kommt es durch PARP-Inhibierung also zu Doppelstrangbrüchen, die nicht mehr repariert werden können und in einem hohen Grad an genetischer Instabilität und letztlich im Zelltod resultieren⁶⁶.

Diese bereits beschriebenen PARP-Enzyme sind also Schlüsselstrukturen innerhalb dieser Signalwege und können daher im Zuge gezielter Krebstherapien mittels PARP-Inhibitoren angegriffen werden⁵⁵.

Geschichte und klinische Anwendung von PARP-Inhibitoren

Der erste PARP-Inhibitor, der zugelassen wurde, war Olaparib und fand Anwendung in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit neu-diagnostiziertem, bereits fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Durch die Therapie mit PARP-Inhibitoren hat sich die Behandlung des Ovarialkarzinoms entscheidend verändert - Ende 2020 gab es dann bereits drei Zulassungsindikationen für die Anwendung von PARP-Inhibitoren zur Behandlung dieser Karzinomform und in Zukunft könnte sich die Patientenpopulation, die von diesen Therapeutika profitiert, durch die Kombination von PARP-Inhibitoren mit zusätzlichen medikamentösen Therapien, weiter vergrößern¹⁰⁰.

Für die Behandlung des Mammakarzinoms sind die beiden PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib für bestimmte Indikationen zugelassen- Olaparib ist für das metastasierte Mammakarzinom in USA und Europa und für das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom nur in Europa. Talazoparib ist in beiden Ländern sowohl für das metastasierte als auch das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom zugelassen¹⁰¹.

Die Situation beim Prostatakarzinom betreffend, konnte bei der Anwendung von Olaparib bereits ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit homologer Rekombinationsdefizienz beschrieben werden und somit ein großer Fortschritt in der Behandlung erzielt werden. In einer Studie von Hussain et al. 2020 zeigte die Patientengruppe mit Mutationen in entweder einem der beiden *BRCA*-Gene oder im *ATM*-Gen, die Olaparib nach Progression unter Behandlung mit einer antihormonellen Therapie der nächsten Generation erhielten, ein signifikant

längeres Gesamtüberleben gegenüber der Vergleichsgruppe, die keinen PARP-Inhibitor erhielt¹⁰².

Nach Zulassungen von PARP-Inhibitoren für das Ovarial- und das Mammakarzinom, gibt es mittlerweile auch Zulassungen für bestimmte Indikationen des Prostatakarzinoms. Im Mai 2020 wurden von der FDA (Food and Drug Administration) der PARP-Inhibitor Olaparib für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom mit Mutationen in verschiedenen Genen, die Bedeutung für die homologe Rekombinationsreparatur haben und vorangegangener Hormontherapie, sowie Rucaparib ebenfalls für das fortgeschrittene Prostatakarzinom bei *BRCA1/2*-Mutation und zusätzlicher vorangegangener Chemotherapie, zugelassen¹⁰³.

Darüber hinaus befinden sich mehrere PARP-Inhibitoren für das Prostatakarzinom in Entwicklung und sind Gegenstand laufender Studien, in denen ihre Wirkung bei verschiedenen Anwendungsindikationen erforscht wird. Evaluiert werden dabei beispielsweise die Wirkungsweise und das Therapiepotential von bereits zugelassenen PARP-Inhibitoren Olaparib und Rucaparib, sowie weiteren Molekülen wie Niraparib und Talazoparib¹⁰³.

Die überwiegende Mehrheit der forschungsbasierten Daten existiert hierbei für die metastasierte Form des Prostatakarzinoms, es gibt jedoch aktuell laufende Studien, die sich mit lokalisierten Hochrisiko-Karzinomen¹⁰⁴ und nicht-metastasierten Karzinomen mit BRCAness beschäftigen¹⁰⁵ und deren Ergebnisse noch ausständig sind.

Zusammenfassend lässt sich jedenfalls sagen, dass PARP-Inhibitoren für ausgewählte Patientenuntergruppen mit bestimmten DNA-Reparaturdefekten eine wichtige Therapieoption bei der Behandlung des Prostatakarzinoms darstellen, da hier erstmals sogar eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet werden konnte. Die Identifizierung und das rechtzeitige Screening von Patienten, deren Tumore molekulargenetische Muster aufweisen, die ein Ansprechen auf eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren versprechen, ist also ein wesentlicher Schritt in Richtung Präzisionsonkologie auf einem Gebiet, in dem effiziente Therapien aufgrund der Schwere der Erkrankung dringend benötigt werden.

Genetische Testung des hereditären Prostatakarzinoms

Der genetischen Testung eines Ratsuchenden geht ein umfassendes Beratungsgespräch mit Stammbaumerstellung sowie Aufklärung und Information über die genetischen Grundlagen der vermuteten genetischen Erkrankung voraus. Die gesetzliche Grundlage für genetische Beratung und Diagnostik bietet das Gentechnikgesetz¹⁰⁶, welches festlegt, dass die genetische Beratung in Österreich durch einen zuständigen Facharzt zu erfolgen hat und eine genetische Analyse von Keimbahnmutationen nur nach einer schriftlichen Bestätigung zulässt.

Die Diagnose von Tumorsyndromen erfolgt durch Paneldiagnostik mittels NGS („Next Generation Sequencing“). Es handelt sich dabei um ein Verfahren zur Hochdurchsatzsequenzierung, bei dem mehrere Gene bis hin zum gesamten Genom parallel sequenziert werden können. Der gesamte Prozess besteht dabei aus mehreren Schritten, und umfasst dabei zunächst eine Fragmentierung genomischer DNA mit Adapterligation, eine anschließende Reinigung, Amplifikation der Zielsequenzen und schlussendlich die Sequenzierung auf einer automatischen Sequenzierplattform.

Die kleinen DNA-Abschnitte, die zuvor vervielfältigt wurden, können so in sehr großer Menge sequenziert werden („reads“) und in weiterer Folge eine große Sequenziertiefe („coverage“) erreicht werden. Die Auswertung erfolgt in Österreich dann basierend auf den Richtlinien der deutschen, europäischen und amerikanischen Gesellschaft für Genetik und für die abschließende Analyse werden die Gensequenzen des Patienten mit den entsprechenden Referenzsequenzen verglichen¹⁰⁷.

Ziel der genetischen Beratung ist die Identifizierung von Individuen, die von einer Testung profitieren können und auf Basis von klinischem Bild und Stammbaum können dann in Abhängigkeit der vermuteten Keimbahnveränderung beispielsweise die Testung einzelner Gene angeordnet werden, was jedoch in manchen Fällen nicht ausreichend ist, da für einige Syndrome mehrere Gene ursächlich sein können. Mit zunehmendem technischem Fortschritt haben sich die Kosten für Sequenzierungen verringert und mittlerweile bieten mehrere Firmen wie

Myriad Genetics, Ambry Genetics und die Invitae Corporation prostatakrebs-spezifische Gen-Panäle an.

Gängige Tumorpanele für das Prostatakarzinom, wie die von den oben genannten Herstellern umfassen dabei neben den beiden Mamma- und Ovarialkarzinom-Genen *BRCA1* und *BRCA2* zumeist auch die für das Lynch-Syndrom ursächlichen Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*, das *Tp53*-Gen, das bei pathogener Mutation zum Li-Fraumeni-Syndrom führt, sowie mitunter auch einige Gene mit moderater Penetranz wie zum Beispiel das *ATM*- und das *CHEK2* Gen¹¹¹.

In den NCCN (National Comprehensive Cancer Network) -Guidelines zum Prostatakarzinom wird eine genetische Testung für das lokalisierte high- oder very high-risk Prostatakarzinom empfohlen. Im Weiteren empfiehlt sich eine genetische Testung bei askenasischer Abstammung, einer positiven Familienanamnese von Keimbahnmutationen in Hochrisikogenen wie *BRCA1* und *BRCA2* oder einem Lynch-Syndrom, sowie bestimmten familiären Konstellationen in Bezug auf das Prostatakarzinom aber auch anderen Krebsfällen innerhalb der Familie wie Mamma- und Ovarialkarzinom sowie Pankreaskarzinomen und andere.

Beim Vorliegen dieser Kriterien wird zur genetischen Testung einer Prädisposition für das Prostatakarzinom zumindest eine Panel-Testung, über den Umfang der Gene *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* sowie der Mismatch-Repair-Gene *MLH1*, *MSH2* und *MSH6* via Next Generation Sequencing empfohlen¹⁰⁸.

An der medizinischen Universität Graz wird bei Verdacht auf eine Anlageträgerschaft von pathogenen Keimbahnmutationen in für das Prostatakarzinom relevanten Genen folgendes Procedere für die genetische Diagnostik vorgeschlagen: In Bezug auf das hereditäre Prostatakarzinom werden aus dem Illumina Hereditary Cancer Panel, das 113 Gene umfasst, folgende Gene für die Basisdiagnostik selektiert: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *CHEK2* und *TP53*. In Abhängigkeit von Stammbaum und Familienanamnese kann eine erweiterte Diagnostik durchgeführt werden¹⁰⁹.

Die bei der Analyse gefundenen Sequenzveränderungen müssen mit Datenbanken abgeglichen und gefiltert werden – verbliebene

Sequenzveränderungen werden zur Bestimmung ihrer Pathogenität unter Verwendung von weiteren Datenbanken wie beispielsweise OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) und ClinVar beurteilt. Identifizierte Veränderungen werden dann nach dem Klassifizierungssystem der IARC (International Agency for Research on Cancer) einer von fünf Gruppen zugeteilt¹¹⁰.

Klasse der Veränderung	Beschreibung
1	Nicht pathogen
2	Wahrscheinlich nicht pathogen
3	Unklare Signifikanz
4	Wahrscheinlich pathogen
5	Pathogen

Tabelle 2: Klassifizierung der genetischen Veränderungen⁶⁸

Eine besondere Herausforderung stellen hier die Varianten der Kategorie 3 – es handelt sich hierbei um sogenannte VUS (Varianten mit unklarer Signifikanz) - diese sind nicht in Datenbanken gelistet und können womöglich durch Testung weiterer betroffener oder nicht-betroffener Familienmitglieder eingestuft werden und durch zukünftigen Informationsgewinn genauer eingestuft werden¹¹¹.

Im Falle des Vorhandenseins einer pathogenen Veränderung, kann der gesunde Ratsuchende dann gezielten Vorsorgeprogrammen für Hochrisikopatienten zugeführt werden, um das Auftreten einer eventuellen Erkrankung möglichst früh zu erkennen. Bei bereits erkrankten Individuen kann das Wissen über eine pathogene Mutation einen zielgerichteten Therapieansatz wie beispielsweise die Behandlung mit PARP-Inhibitoren ermöglichen oder auch die Entscheidungsfindung bezüglich einer radikalen Prostatektomie als Therapie eines lokalisierten Karzinoms maßgeblich beeinflussen.

Beim Prostatakarzinom sind die Empfehlungen für das populationsbasierte Screening mittels routinemäßigem PSA-Test wie bereits weiter oben erläutert, regional unterschiedlich. Individuen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung

eines Prostatakarzinoms aufweisen, soll laut EAU (European Association of Urology) ein risikoadaptiertes Screening zur Früherkennung angeboten werden. Dieses umfasst eine PSA-Testung von Männern, die älter als 50 Jahre alt sind und von solchen, die eine Familiengeschichte zum Prostatakarzinom haben oder afrikanischer Abstammung sind ab 45 Jahren. Beim Vorliegen einer *BRCA 2*-Mutation soll mit der Testung bereits mit 40 Jahren begonnen werden¹¹².

Dieser Empfehlung zu Vorsorgeuntersuchung ab dem 40. Lebensjahr mittels PSA-Test bei Individuen mit familiär erhöhtem Risiko, schließt sich auch die deutsche Gesellschaft für Urologie an¹¹³, obwohl der PSA-Test hier nicht zur gesetzlichen Früherkennung gehört.

Abschließend ist anzumerken, dass die PSA-Testung trotz zahlreicher Kontroversen das populationsbasierte Screening betreffend, speziell für Träger von Hochrisikogenen wie *BRCA1/2* aufgrund seiner prädiktiven Aussagekraft von wesentlicher Bedeutung sein kann¹¹⁴.

Grundsätzlich ist die genetische Testung auf pathogene Veränderungen in der Keimbahn eine höchst individuelle Entscheidung, bei der sowohl die persönliche Abwägung der Vor- und Nachteile, sowie schlussendlich auch die individuelle ethische Meinung und natürlich auch die Frage nach der Konsequenz der Kenntnis über die Tumorprädisposition im Sinne von Möglichkeiten dem Risiko zu begegnen sowie persönliche Erfahrungen in die Entscheidungsfindung einfließen.

Das Wissen, Träger einer pathogenen Mutation in einem Tumorsuppressorgen zu sein, eröffnet betroffenen Individuen Möglichkeiten der Früherkennung und damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, die aufgetretene Erkrankung in einem Stadium behandeln zu können, in dem noch eine kurativer Therapieansatz möglich ist.

Auch bei der Früherkennung und Vorsorge zeigen sich stetige Verbesserungen durch technische Fortschritte in der Bildgebung wie beispielsweise das multiparametrische MRT der Prostata, das mittlerweile fester Bestandteil klinischer Diagnostik geworden ist. Je größer die Möglichkeiten zur Handlungsfähigkeit für Mutationsträger sind – und diese werden durch Wissensgewinn zunehmend mehr

- desto größer ist der Vorteil, den das Wissen über die Anlageträgerschaft mit sich bringt.

Zentraler Gesichtspunkt bei der Testung von Erstlinienangehörigen bleibt jedoch immer der individuelle Wunsch des Ratsuchenden – den mit der Testung verbundenen Vorteilen in Bezug auf Früherkennung und Behandlung, steht das Recht auf Nichtwissen gegenüber, das sich für zahlreiche Personen trotz des sich aus der Kenntnis der Anlageträgerschaft von pathogenen Mutationen ergebenden Informationsvorsprung als bevorzugter Entscheidungsansatz zum Umgang mit einem auffälligen Familienstammbaum erweist.

Ethik und abschließende Betrachtung

Ganz allgemein betrachtet hat die genetische Beratung von potentiellen Trägern pathogener Mutationen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der sich durch zahlreiche Studien stetig erweiternde Erkenntnisgewinn und verschiedene Ansätze zur Etablierung von zielgerichteten Therapien für den Erkrankungsfall von Mutationsträgern, haben zu einem erhöhten Bewusstsein für die Folgen von und dem Umgang mit genetischen Prädispositionen für unterschiedliche Tumorerkrankungen geführt.

Zusätzlich haben technische Fortschritte zu wesentlichen Erleichterungen bei der Identifizierung von sowohl somatischen als auch von Keimbahnmutationen geführt und die Durchführung genetischer Analysen im Routinebetrieb des klinischen Alltags erleichtert.

Wesentlich für die Entscheidungsfindung für oder gegen genetische Testungen einer Tumorprädisposition ist naturgemäß die Frage nach den Vorteilen des Wissens über das erhöhte Risiko. Ist eine Erkrankung nicht zu verhindern, stellt sich in erster Linie die Frage nach Möglichkeiten der Früherkennung und der möglichst effizienten Behandlung, sollte ein Karzinom diagnostiziert werden.

Die konkrete Situation des hereditären Prostatakarzinoms betreffend, zeichnen mittlerweile zahlreiche Studien ein zunehmend vollständigeres Bild dieser Karzinomform, das dafürspricht, diese als gesondert zu betrachtende Tumorentität zu betrachten, die in weiterer Folge einer individualisierten und präzisierten Behandlung und Vorsorge zugeführt werden muss.

Diese Erkenntnisse zeigen einen deutlichen Fortschritt in Richtung Präzisionsonkologie, der stark für die wesentlichen Vorteile einer genetischen Testung bei dieser Form der Tumorerkrankung spricht, da den Betroffenen verbesserte Outcomes durch angepasste Therapien ermöglicht werden können, wenn die krankheitsverursachende Mutation bekannt ist.

Auch hier hat die molekulargenetische Diagnostik von Tumorgewebe von Prostatakarzinomen einen wesentlichen Beitrag für individuelle Behandlungsansätze geleistet und ermöglicht naturgemäß auch Rückschlüsse auf eventuell vorhandene Keimbahnveränderungen. Dies ist in weiterer Folge dann auch für alle Angehörigen des betroffenen Patienten von wesentlicher Bedeutung und ermöglicht diesen Individuen einen entscheidenden Informationsvorsprung, wenn die krankheitsverursachende Mutation bei ihnen vorliegen sollte und eine genetische Testung erwünscht ist. Durch diese erweiterte Diagnostik ergibt sich bei genauer Betrachtung also eine Informationskaskade, die neben der angepassten Therapie für den bereits erkrankten Patienten auch für alle Angehörigen des betroffenen Stammbaumes gewinnbringend sein kann.

Im Hinblick auf die Entwicklung der Datenlage zur Anlageträgerschaft pathogener Mutationen, die heute in zahlreichen Studien auch mit dem Prostatakarzinom in Zusammenhang gebracht werden, ist es auffallend, dass man sich beispielsweise im Zuge von wissenschaftlichen Arbeiten zu den *BRCA*-Genen in den Anfängen genetischer Testungen tendenziell hauptsächlich dem Wissen um die Risikoerhöhung für Mamma- und Ovarialkarzinome zugewandt hat, was sich in der dazu vorhandenen Informations- und Datenmenge deutlich widerspiegelt. Betrachtet man nun jedoch diesbezügliche Daten zum Prostatakarzinom, sieht man, dass dieses erst in den letzten Jahren zunehmend vermehrt in den Bewusstseinsfokus zu rücken scheint.

Als besonders wichtig ist hier die geschlechterübergreifende Betrachtung von Stammbäumen im Zuge von genetischen Beratungen, da dem Zusammenhang zwischen Mamma- und Ovarialkarzinomen oder auch weiteren Krebserkrankungen, die im Rahmen von Tumorsyndromen zum Erkrankungsspektrum gehören und einer Prädisposition für das Prostatakarzinom in der onkologischen Routine oftmals wenig Beachtung geschenkt wird. Aus oben genannten Gründen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen klinischer Onkologie und Genetikern nahezu legen und Individuen mit auffälligen Familienstammbäumen stets fachkundiger genetischer Beratung zuzuführen.

Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft

Das Prostatakarzinom ist allein aufgrund seiner Häufigkeit ein wesentliches Gesundheitsproblem von Männern in der westlichen Welt. Die ausgeprägte Heterogenität dieser Tumorerkrankung erschwert die exakte Einschätzung der geeigneten Vorsorgemaßnahmen und Therapie bei dieser Karzinomform.

Um ein geeignetes Gleichgewicht zwischen den mit einer Überdiagnose und daraus folgender Übertherapie von weitgehend indolenten Karzinomen und damit einhergehenden Nebenwirkungen und der rechtzeitigen und adäquaten Behandlung von aggressiven Karzinomen zu finden, können molekulargenetische Analysen zur Risikoeinschätzung hilfreich sein. Diese erlauben nicht nur die Analyse von somatischen Mutationen aus Tumorgewebe, sondern liefern bei Rückschlüssen auf die Keimbahn zusätzlich wesentliche Informationen für Betroffene und deren Angehörige.

Mit dem zunehmenden technischen Fortschritt und wachsenden Bewusstsein für die Bedeutung genetischer Testungen von Tumorprädispositionssyndromen im klinischen Alltag, konnte man vor allem in den letzten Jahren ein umfassenderes und somit vollständigeres Bild der krankheitsbezogenen Konsequenzen pathogener Keimbahnmutationen auf das Prostatakarzinomrisiko gewinnen.

Die Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom, die durch Mutationen in hochpenetranten Genen wie den BRCA-Genen oder den für das Lynch-Syndrom ursächlichen Genen zustande kommt, wird durch die homologe Rekombinationsdefizienz verursacht, aus der durch die Entwicklung von PARP-Inhibitoren ein gezielter Angriffspunkt abgeleitet werden konnte.

Durch die Entdeckung der synthetischen Letalität und die daraus folgende Erfindung der PARP-Inhibitoren wurde dann erstmals die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie bei Kenntnis des Mutationsstatus möglich. Die Durchführung von genetischen Testungen für die Risikostratifizierung von Angehörigen auffälliger Familienstammbäume wird in Zukunft zunehmend stärker genutzt werden, um eine möglichst exakte Risikoabschätzung vornehmen zu

können, personalisierte Behandlungen zu ermöglichen und durch Früherkennung ein schlechtes Outcome für den Patienten zu verhindern.

Literatur

- ¹ Leischner H. Onkologie Basics. Elsevier. 5. Auflage 2020. Seite 198-199.
- ² Ponholzer A, Lenart S. Prostatakarzinom. Österreichische Ärztezeitung, 5, 10.März 2021 – online abrufbar unter: https://aerztezeitung.at/wp-content/uploads/2021/03/DPF_Prostata.pdf
- ³ Russo J, McDougall C, Bowler N, Shimada A, Gross L, Hyatt C, Kelly WK, Calvaresi A, Handley NR, Hirsch IH, Izes JK, Lallas CD, Mann M, Mark JR, Mille PJ, Preate D Jr, Trabulsi EJ, Tsang M, Chandrasekar T, Weiner PR, Gomella LG, Giri VN. Pretest Genetic Education Video Versus Genetic Counseling for Men Considering Prostate Cancer Germline Testing: A Patient-Choice Study to Address Urgent Practice Needs. *JCO Precis Oncol.* 2021 Sep 1;5:PO.21.00238. doi: 10.1200/PO.21.00238. PMID: 34589662; PMCID: PMC8462590.
- ⁴ Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Jan;27(1):3-10. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.08.002. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27986209; PMCID: PMC5175208.
- ⁵ Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 2018 Sep 1;32(17-18):1105-1140. doi: 10.1101/gad.315739.118. PMID: 30181359; PMCID: PMC6120714.
- ⁶ Lowsley OS: The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 13: 299-349,1912.
- ⁷ McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988 Aug;12(8):619-33. doi: 10.1097/00000478-198808000-00003. PMID: 2456702
- ⁸ Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology.* 2011 Dec;78(6):1224-8. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1395. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908026.

⁹ Henry GH, Malewska A, Joseph DB, Malladi VS, Lee J, Torrealba J, Mauck RJ, Gahan JC, Raj GV, Roehrborn CG, Hon GC, MacConmara MP, Reese JC, Hutchinson RC, Vezina CM, Strand DW. A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell Rep.* 2018 Dec 18;25(12):3530-3542.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.086. PMID: 30566875; PMCID: PMC6411034.

¹⁰ Fullwood NJ, Lawlor AJ, Martin-Hirsch PL, Matanhelia SS, Martin FL. An analysis of benign human prostate offers insights into the mechanism of apocrine secretion and the origin of prostasomes. *Sci Rep.* 2019 Mar 14;9(1):4582. doi: 10.1038/s41598-019-40820-2. PMID: 30872668; PMCID: PMC6418221.

¹¹ Gray H. *Grays Anatomy*. London, England: Arcturus Publishing; 2013.

¹² Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *Urologische Tumoren*. 1. Auflage. Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2018, Seite 305.

¹³ Shariat S.F. Hübner N. *Prostatakrebs – Vorbeugung.Diagnose.Therapie*. MedUni Wien im MANZ-Verlag, 2018.

¹⁴ Wolff J, Altwein JE. *Prostatakarzinom. Grundlagen und Therapie*. Springer-Verlag. 2004.

¹⁵ Humphrey PA. *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Oct 3;7(10):a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411. PMID: 28389514; PMCID: PMC5629988.

¹⁶ Leischner H. *Onkologie Basics*. Elsevier. 5. Auflage 2020. Seite 202.

¹⁷ Sehn JK. *Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies*. *Mo Med.* 2018 Mar-Apr;115(2):151-155. PMID: 30228708; PMCID: PMC6139855.

¹⁸ International Society of Urological Pathology - online abrufbar unter: <https://isupweb.org> (abgerufen am 20.12.2022)

¹⁹ Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *Urologische Tumoren*. 1. Auflage. Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2018, Seite 316.

²⁰ Urologielehrbuch.de – online abrufbar unter:

<https://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom-tnm-gleason.html> (abgerufen am 20.12.2022)

²¹ Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26166626; PMCID: PMC5002992.

²² Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016 *Dtsch Arztebl* 2016; 113(33-34): [14]; DOI:10.3238/PersUro.2016.08.22.03

²³ Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Urologische Tumoren. 1. Auflage. Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2018, Seite 316/317.

²⁴ Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Urologische Tumoren. 1. Auflage. Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2018, Seite 310/311.

²⁵ Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. I. *J Urol.* 1960 Jul;84:134-43. doi: 10.1016/s0022-5347(17)65503-4. PMID: 13823540.

²⁶ Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 1971 Jul;25(4):322-4. Japanese. PMID: 5106556.

²⁷ Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. *Cancer.* 1972 Jun;29(6):1570-4. doi: 10.1002/1097-0142(197206)29:6<1570::aid-cnrcr2820290621>3.0.co;2-v. PMID: 4624168.

²⁸ Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 Jul;40(7):2428-32. PMID: 7388802

²⁹ Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Med Clin North Am.* 2020 Nov;104(6):1051-1062. doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.007. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33099450; PMCID: PMC8287565.

³⁰ Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson SV, Talala KM, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen TP, Stenman UH, Godtman RA, Stinesen Kollberg K, Moss SM, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk EA, Bangma C, De Koning HJ, Schröder FH, Auvinen A; ERSPC investigators. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):43-51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824296; PMCID: PMC7513694

³¹ Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598634; PMCID: PMC4089887

³² Al-Monajjed R, Arsov C, Albers P. Risikoadaptierte Früherkennung des Prostatakarzinoms – Update 2021 [Risk-adapted prostate cancer screening-update 2021]. *Urologe A.* 2021 May;60(5):592-601. German. doi: 10.1007/s00120-021-01505-9. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33792743.

³³ S3-Leitlinie Prostatakarzinom – online abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Versi on_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf (abgerufen am 20.11.2022)

- ³⁴ IQWiG-Abschlussbericht zum Prostatakrebscreening mittels PSA-Test – online abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf (abgerufen am 20.11.2022)
- ³⁵ Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Urologie zur IQWiG-Studie zum PSA Screening – online abrufbar unter: www.uro.at/news/268-stellungnahme-der-oesterreichischen-gesellschaft-fuer-urologie-zur-iqwig-studie-zum-psa-screening.html (abgerufen am 20.11.2022)
- ³⁶ Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):120-34. doi: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459. PMID: 22801674.
- ³⁷ Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1046-55. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24439788; PMCID: PMC4113338.
- ³⁸ Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13;343(2):78-85. doi: 10.1056/NEJM200007133430201. PMID: 10891514.
- ³⁹ Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Ann Oncol.* 2008 Jan;19(1):163-7. doi: 10.1093/annonc/mdm414. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17804474.
- ⁴⁰ Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993 Sep;150(3):797-802. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35617-3. PMID: 8345587.
- ⁴¹ Ni Raghallaigh H, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer.* 2022 Jan;21(1):101-114. doi: 10.1007/s10689-021-00227-3. Epub 2021 Jan 24. PMID: 33486571; PMCID: PMC8799539.

- ⁴² Khan HM, Cheng HH. Germline genetics of prostate cancer. *Prostate*. 2022 Aug;82 Suppl 1(Suppl 1):S3-S12. doi: 10.1002/pros.24340. PMID: 35657157; PMCID: PMC9255908.
- ⁴³ Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, Albanese L, Cioffi M, Molinari AM. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 4;22(7):3753. doi: 10.3390/ijms22073753. PMID: 33916521; PMCID: PMC8038462.
- ⁴⁴ Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009 Oct 22;461(7267):1071-8. doi: 10.1038/nature08467. PMID: 19847258; PMCID: PMC2906700.
- ⁴⁵ Harper JW, Elledge SJ. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell*. 2007 Dec 14;28(5):739-45. doi: 10.1016/j.molcel.2007.11.015. PMID: 18082599.
- ⁴⁶ Schwarz S, Förster O, Peterlik M, Schauenstein K, Wick G. Pathophysiologie – Molekulare zelluläre systemische Grundlagen von Erkrankungen. Karger Verlag, Basel, 2002. Seite 13-28/29.
- ⁴⁷ Pietenpol JA, Stewart ZA. Cell cycle checkpoint signaling: cell cycle arrest versus apoptosis. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181-182:475-81. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00460-2. PMID: 12505356.
- ⁴⁸ Wagener C, Müller O. Molekulare Onkologie. Georg Thieme Verlag. 3. Auflage, 2010. Seite 119.
- ⁴⁹ Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K. Taschenlehrbuch Humangenetik. Georg Thieme Verlag. 9. Auflage, 2017. Seite 96/97.
- ⁵⁰ Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):366-74. doi: 10.1038/35077232. PMID: 11357144.
- ⁵¹ Toh M, Ngeow J. Homologous Recombination Deficiency: Cancer Predispositions and Treatment Implications. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1526-

e1537. doi: 10.1002/onco.13829. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34021944; PMCID: PMC8417864.

⁵² da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, Miranda VC, Diz MDPE. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Aug 20;73(suppl 1):e450s. doi: 10.6061/clinics/2018/e450s. PMID: 30133561; PMCID: PMC6096977.

⁵³ Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Apr;68(4):820-3. doi: 10.1073/pnas.68.4.820. PMID: 5279523; PMCID: PMC389051.

⁵⁴ Wagener C, Müller O. *Molekulare Onkologie*. Georg Thieme Verlag. 3. Auflage, 2010. Seite 100/101.

⁵⁵ Sun W, Yang J. Functional mechanisms for human tumor suppressors. *J Cancer*. 2010 Sep 15;1:136-40. doi: 10.7150/jca.1.136. PMID: 20922055; PMCID: PMC2948218.

⁵⁶ Hunt J.L. *Cell and Tissue Pathology*. Chapter 5 – Loss of Heterozygosity. Churchill Livingstone, 2009. Seite 50

⁵⁷ Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301488.

⁵⁸ Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, Bremer RC, Rosenberg PS, Savage SA. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016 Dec 1;122(23):3673-3681. doi: 10.1002/cncr.30248. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27496084; PMCID: PMC5115949.

⁵⁹ Maxwell KN, Cheng HH, Powers J, Gulati R, Ledet EM, Morrison C, Le A, Hausler R, Stopfer J, Hyman S, Kohlmann W, Naumer A, Vagher J, Greenberg

SE, Naylor L, Laurino M, Konnick EQ, Shirts BH, AIDubayan SH, Van Allen EM, Nguyen B, Vijai J, Abida W, Carlo MI, Dubard-Gault M, Lee DJ, Maese LD, Mandelker D, Montgomery B, Morris MJ, Nicolosi P, Nussbaum RL, Schwartz LE, Stadler Z, Garber JE, Offit K, Schiffman JD, Nelson PS, Sartor O, Walsh MF, Pritchard CC. Inherited TP53 Variants and Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2022 Mar;81(3):243-250. doi: 10.1016/j.eururo.2021.10.036. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34863587; PMCID: PMC8891030.

⁶⁰ Lee JM, Bernstein A. p53 mutations increase resistance to ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jun 15;90(12):5742-6. doi: 10.1073/pnas.90.12.5742. PMID: 8516323; PMCID: PMC46798.

⁶¹ Spees CK, Kelleher KJ, Abaza R, Clinton SK. Prostate Cancer and Li-Fraumeni Syndrome: Implications for Screening and Therapy. *Urol Case Rep*. 2015 Feb 7;3(2):21-3. doi: 10.1016/j.eucr.2015.01.002. PMID: 26793489; PMCID: PMC4714266.

⁶² Cancer.gov – HBOC syndrome – online abrufbar unter <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hboc-syndrome> (abgerufen am 28.12.2022)

⁶³ Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004 Nov;95(11):866-71. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x. PMID: 15546503.

⁶⁴ Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep*. 2013 Sep;30(3):1019-29. doi: 10.3892/or.2013.2541. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23779253.

⁶⁵ Venkitaraman AR. Cancer suppression by the chromosome custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2014 Mar 28;343(6178):1470-5. doi: 10.1126/science.1252230. PMID: 24675954.

⁶⁶ Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*.

2021 Nov;28(6):1167-1180. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32862296; PMCID: PMC8514387.

⁶⁷ Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hooning MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866.

⁶⁸ Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117-30. doi: 10.1086/375033. Epub 2003 Apr 3. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):709. PMID: 12677558; PMCID: PMC1180265.

⁶⁹ Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1329-33. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066. PMID: 17416853; PMCID: PMC2267287.

⁷⁰ Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Apr

1;16(7):2115-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2871. Epub 2010 Mar 9. MID: 20215531; PMID: PMC3713614.

⁷¹ Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, Jeter J, Martin JR, Babiker HM, McBride A, Abraham I. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate*. 2019 Jun;79(8):880-895. doi: 10.1002/pros.23795. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30900310.

⁷² Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015 Jan 15;121(2):269-75. doi: 10.1002/cncr.29041. Epub 2014 Sep 15. Erratum in: *Cancer*. 2015 Jul 15;121(14):2474-5. PMID: 25224030; PMID: PMC4293332.

⁷³ Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong KR, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):24-35. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31495749; PMID: PMC6926480.

⁷⁴ Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Ellis S, Frost D, Bancroft E, Cole T, Tischkowitz M, Kennedy MJ, Eason J, Brewer C, Evans DG, Davidson R, Eccles D, Porteous ME, Douglas F, Adlard J, Donaldson A, Antoniou AC, Kote-Jarai Z, Easton DF, Olmos D, Eeles R. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):186-93. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.022. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25454609.

⁷⁵ Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, Espiritu SM, Thorne H, Huang V, Lo W, Shiah YJ, Yamaguchi TN, Sliwinski A, Horsburgh S, Meng A, Heisler LE, Yu N,

Yousif F, Papargiris M, Lawrence MG, Timms L, Murphy DG, Frydenberg M, Hopkins JF, Bolton D, Clouston D, McPherson JD, van der Kwast T, Boutros PC, Risbridger GP, Bristow RG. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun.* 2017 Jan 9;8:13671. doi: 10.1038/ncomms13671. PMID: 28067867; PMCID: PMC5227331.

⁷⁶ Wagener C, Müller O. *Molekulare Onkologie.* Georg Thieme Verlag. 3. Auflage, 2010. Seite 116/117.

⁷⁷ Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Mar 6;348(10):919-32. doi: 10.1056/NEJMra012242. PMID: 12621137.

⁷⁸ Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, Engel C, Aretz S, Jenkins MA, Sunde L, Bernstein I, Capella G, Balaguer F, Thomas H, Evans DG, Burn J, Greenblatt M, Hovig E, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Sijmons RH, Bertario L, Tibiletti MG, Cavestro GM, Lindblom A, Della Valle A, Lopez-Köstner F, Gluck N, Katz LH, Heinimann K, Vaccaro CA, Büttner R, Görgens H, Holinski-Feder E, Morak M, Holzapfel S, Hüneburg R, Knebel Doeberitz MV, Loeffler M, Rahner N, Schackert HK, Steinke-Lange V, Schmiegel W, Vangala D, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, Hopper JL, Win AK, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Le Marchand L, Newcomb PA, Figueiredo JC, Thibodeau SN, Wadt K, Therkildsen C, Okkels H, Ketabi Z, Moreira L, Sánchez A, Serra-Burriel M, Pineda M, Navarro M, Blanco I, Green K, Lalloo F, Crosbie EJ, Hill J, Denton OG, Frayling IM, Rødland EA, Vasen H, Mints M, Neffa F, Esperon P, Alvarez K, Kariv R, Rosner G, Pinero TA, Gonzalez ML, Kalfayan P, Tjandra D, Winship IM, Macrae F, Möslin G, Mecklin JP, Nielsen M, Møller P. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020 Jan;22(1):15-25. doi: 10.1038/s41436-019-0596-9. Epub 2019 Jul 24. Erratum in: *Genet Med.* 2020 Sep;22(9):1569. PMID: 31337882; PMCID: PMC7371626.

⁷⁹ Grindedal EM, Møller P, Eeles R, Stormorken AT, Bowitz-Lothe IM, Landrø SM, Clark N, Kvåle R, Shanley S, Mæhle L. Germ-Line Mutations in Mismatch Repair Genes Associated with Prostate Cancer Prostate Cancer in Male MMR Mutation

Carriers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2009 Sep 1;18(9):2460-7.

⁸⁰ Bancroft EK, Page EC, Brook MN, Thomas S, Taylor N, Pope J, McHugh J, Jones AB, Karlsson Q, Merson S, Ong KR, Hoffman J, Huber C, Maehle L, Grindedal EM, Stormorken A, Evans DG, Rothwell J, Laloo F, Brady AF, Bartlett M, Snape K, Hanson H, James P, McKinley J, Mascarenhas L, Syngal S, Ukaegbu C, Side L, Thomas T, Barwell J, Teixeira MR, Izatt L, Suri M, Macrae FA, Poplawski N, Chen-Shtoyerman R, Ahmed M, Musgrave H, Nicolai N, Greenhalgh L, Brewer C, Pachter N, Spigelman AD, Azzabi A, Helfand BT, Halliday D, Buys S, Ramon Y Cajal T, Donaldson A, Cooney KA, Harris M, McGrath J, Davidson R, Taylor A, Cooke P, Myhill K, Hogben M, Aaronson NK, Ardern-Jones A, Bangma CH, Castro E, Dearnaley D, Dias A, Dudderidge T, Eccles DM, Green K, Eyfjord J, Falconer A, Foster CS, Gronberg H, Hamdy FC, Johannsson O, Khoo V, Lilja H, Lindeman GJ, Lubinski J, Axcrone K, Mikropoulos C, Mitra AV, Moynihan C, Ni Raghallaigh H, Rennert G, Collier R; IMPACT Study Collaborators, Offman J, Kote-Jarai Z, Eeles RA. A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes (IMPACT): initial results from an international prospective study. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1618-1631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00522-2. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678156; PMCID: PMC8576477.

⁸¹ Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K. Taschenlehrbuch Humangenetik. Georg Thieme Verlag. 9. Auflage, 2017. Seite 100.

⁸² OMIM ATM – online abrufbar unter <https://www.omim.org/entry/607585> (abgerufen am 28.12.2022)

⁸³ Karlsson Q, Brook MN, Dadaev T, Wakerell S, Saunders EJ, Muir K, Neal DE, Giles GG, MacInnis RJ, Thibodeau SN, McDonnell SK, Cannon-Albright L, Teixeira MR, Paulo P, Cardoso M, Huff C, Li D, Yao Y, Scheet P, Permuth JB, Stanford JL, Dai JY, Ostrander EA, Cussenot O, Cancel-Tassin G, Hoegel J, Herkommer K, Schleutker J, Tammela TLJ, Rathinakannan V, Sipeky C, Wiklund F, Grönberg H, Aly M, Isaacs WB, Dickinson JL, FitzGerald LM, Chua MLK, Nguyen-Dumont T; PRACTICAL Consortium, Schaid DJ, Southey MC, Eeles RA,

Kote-Jarai Z. Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study. *Eur Urol Oncol*. 2021 Aug;4(4):570-579. doi: 10.1016/j.euo.2020.12.001. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33436325; PMCID: PMC8381233

⁸⁴ Mijuskovic M, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Wakerell S, Whitmore I, Dadaev T, Cieza-Borrella C, Govindasami K, Brook MN, Haiman CA, Conti DV, Eeles RA, Kote-Jarai Z. Rare germline variants in DNA repair genes and the angiogenesis pathway predispose prostate cancer patients to develop metastatic disease. *Br J Cancer*. 2018 Jul;119(1):96-104. doi: 10.1038/s41416-018-0141-7. Epub 2018 Jun 19. Erratum in: *Br J Cancer*. 2019 Apr;120(8):867. PMID: 29915322; PMCID: PMC6035259.

⁸⁵ Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, Ewing CM, Zhang L, Novakovic K, Petkewicz J, Gulukota K, Helseth DL Jr, Quinn M, Humphries E, Wiley KE, Isaacs SD, Wu Y, Liu X, Zhang N, Wang CH, Khandekar J, Hulick PJ, Shevrin DH, Cooney KA, Shen Z, Partin AW, Carter HB, Carducci MA, Eisenberger MA, Denmeade SR, McGuire M, Walsh PC, Helfand BT, Brendler CB, Ding Q, Xu J, Isaacs WB. 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 May;71(5):740-747. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.033. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27989354; PMCID: PMC5535082.

⁸⁶ Zannini L, Delia D, Buscemi G. CHK2 kinase in the DNA damage response and beyond. *J Mol Cell Biol*. 2014 Dec;6(6):442-57. doi: 10.1093/jmcb/mju045. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25404613; PMCID: PMC4296918.

⁸⁷ Pommier Y, Sordet O, Rao VA, Zhang H, Kohn KW. Targeting chk2 kinase: molecular interaction maps and therapeutic rationale. *Curr Pharm Des*. 2005;11(22):2855-72. doi: 10.2174/1381612054546716. PMID: 16101442.

⁸⁸ Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, Kleibl Z. *CHEK2* Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020 Dec 12;9(12):2675. doi: 10.3390/cells9122675. PMID: 33322746; PMCID: PMC7763663.

⁸⁹ Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A, Gulati R, Carreira S, Eeles R, Elemento O, Rubin MA, Robinson D, Lonigro R, Hussain M, Chinnaiyan A, Vinson J, Filipenko J, Garraway L, Taplin ME, AlDubayan S, Han GC, Beightol M, Morrissey C, Nghiem B, Cheng HH, Montgomery B, Walsh T, Casadei S, Berger M, Zhang L, Zehir A, Vijai J, Scher HI, Sawyers C, Schultz N, Kantoff PW, Solit D, Robson M, Van Allen EM, Offit K, de Bono J, Nelson PS. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoa1603144. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27433846; PMCID: PMC4986616.

⁹⁰ Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, Kelly WK, Gomella LG. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019 Mar;79(4):333-339. doi: 10.1002/pros.23739. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30450585.

⁹¹ Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158. doi: 10.1126/science.aam7344. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28302823; PMCID: PMC6175050

⁹² Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, de Murcia G. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Jul;7(7):517-28. doi: 10.1038/nrm1963. PMID: 16829982.

⁹³ Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017 Oct;18(10):610-621. doi: 10.1038/nrm.2017.53. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28676700; PMCID: PMC6591728.

⁹⁴ Wei H, Yu X. Functions of PARylation in DNA Damage Repair Pathways. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016 Jun;14(3):131-139. doi: 10.1016/j.gpb.2016.05.001. Epub 2016 May 27. PMID: 27240471; PMCID: PMC4936651.

⁹⁵ Chen A. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer. *Chin J Cancer*. 2011 Jul;30(7):463-71. doi: 10.5732/cjc.011.10111. PMID: 21718592; PMCID: PMC4013421

⁹⁶ Kaelin WG Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2005 Sep;5(9):689-98. doi: 10.1038/nrc1691. PMID: 16110319.

⁹⁷ Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3785-90. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18591545.

⁹⁸ Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS. Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cell Cycle*. 2011 Apr 15;10(8):1192-9. doi: 10.4161/cc.10.8.15273. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21487248; PMCID: PMC3117132.

⁹⁹ Banerjee S, Gonzalez-Martin A, Harter P, Lorusso D, Moore KN, Oaknin A, Ray-Coquard I. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an *ESMO Open - Cancer Horizons* round-table discussion. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e001110. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001110. PMID: 33310779; PMCID: PMC7783599.

¹⁰⁰ Foo T, George A, Banerjee S. PARP inhibitors in ovarian cancer: An overview of the practice-changing trials. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021 May;60(5):385-397. doi: 10.1002/gcc.22935. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33382149

¹⁰¹ Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021 May;16(3):255-282. doi: 10.1007/s11523-021-00796-4. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710534; PMCID: PMC8105250.

¹⁰² Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de Bono J; PROfound

Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2345-2357. doi: 10.1056/NEJMoa2022485. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32955174.

¹⁰³ Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, Soubeyran I, Sevenet N, Roubaud G. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol*. 2021 Mar 29;14(1):51. doi: 10.1186/s13045-021-01061-x. PMID: 33781305; PMCID: PMC8008655.

¹⁰⁴ ClinicalTrials.gov - Niraparib Before Surgery in Treating Patients With High Risk Localized Prostate Cancer and DNA Damage Response Defects – online abrufbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04030559?term=NCT04030559&draw=2&rank> (abgerufen am 20.12.2022)

¹⁰⁵ ClinicalTrials.gov - Rucaparib in Nonmetastatic prOstAte With BRCAness – online abrufbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03533946?term=NCT03533946&draw=2&rank=1> (abgerufen am 20.12.2022)

¹⁰⁶ Österreichisches Gentechnikgesetz
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826>

¹⁰⁷ Smogavec, M., Neesen, J., & Laccone, F. (2019). Genetische Diagnostik. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, 14(1), 29-47

¹⁰⁸ NCCN-Guidelines, Version 1.2023 — September 16, 2022- online abrufbar unter https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (abgerufen am 20.11.2022)

¹⁰⁹ Persönliche Kommunikation Medizinische Universität Graz

¹¹⁰ Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV; 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 Nov;29(11):1282-91. doi: 10.1002/humu.20880. PMID: 18951446; PMCID: PMC3075918.

¹¹¹ Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations [published correction appears in *Cancer*. 2019 Jul 1;125(13):2325]. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. doi:10.1002/cncr.31316

¹¹² Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

¹¹³ krebsinformationsdienst.de - Prostatakrebs: Früherkennung und PSA-Test – online abrufbar unter:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php> (abgerufen am 20.12.2022)

¹¹⁴ Mikropoulos C, Selkirk CGH, Saya S, Bancroft E, Vertosick E, Dadaev T, Brendler C, Page E, Dias A, Evans DG, Rothwell J, Maehle L, Axcrona K, Richardson K, Eccles D, Jensen T, Osther PJ, van Asperen CJ, Vasen H, Kiemeny LA, Ringelberg J, Cybulski C, Wokolorczyk D, Hart R, Glover W, Lam J, Taylor L, Salinas M, Feliubadaló L, Oldenburg R, Cremers R, Verhaegh G, van Zelst-Stams WA, Oosterwijk JC, Cook J, Rosario DJ, Buys SS, Conner T, Domchek S, Powers J, Ausems MG, Teixeira MR, Maia S, Izatt L, Schmutzler R, Rhiem K, Foulkes WD, Boshari T, Davidson R, Ruijs M, Helderma-van den Enden AT, Andrews L, Walker L, Snape K, Henderson A, Jobson I, Lindeman GJ, Liljegren A, Harris M, Adank MA, Kirk J, Taylor A, Susman R, Chen-Shtoyerman R, Pachter N, Spigelman A, Side L, Zgajnar J, Mora J, Brewer C, Gadea N, Brady AF, Gallagher D, van Os T, Donaldson A, Stefansdottir V, Barwell J, James PA, Murphy D, Friedman E, Nicolai N, Greenhalgh L, Obeid E, Murthy V, Copakova L, McGrath J, Teo SH, Strom S, Kast K, Leongamornlert DA, Chamberlain A, Pope J, Newlin AC, Aaronson N, Ardern-Jones A, Bangma C, Castro E, Dearnaley D, Eyfjord J, Falconer A, Foster CS, Gronberg H, Hamdy FC, Johannsson O, Khoo V,

Lubinski J, Grindedal EM, McKinley J, Shackleton K, Mitra AV, Moynihan C, Rennert G, Suri M, Tricker K; IMPACT study collaborators, Moss S, Kote-Jarai Z, Vickers A, Lilja H, Helfand BT, Eeles RA. Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *Br J Cancer*. 2018 Jan;118(2):266-276. doi: 10.1038/bjc.2017.429. Epub 2018 Jan 4. Erratum in: *Br J Cancer*. 2018 Mar 06;: PMID: 29301143; PMCID: PMC5785754.