

Protokol resume

Title: Can *TMPRSS2:ERG* gene-fusion predict resistance to PARP inhibitors in mCRPC patients

Titel (dansk): Kan *TMPRSS2:ERG* gen-fusion forudsige resistens mod PARP hæmmere hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer

Forsøgssted og forsøgsansvarliges navn.

Sted: Patienterne vil blive identificeret ved første besøg på Onkologisk Afdeling og alle analyser vil blive udført på Patologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.

Forsøgsansvarlig: Professor, ph.d., Dr. MedSe., Estrid V. S. Høgdall.

Indledning.

Prostatacancer (PC, kræft i blærehalskirtlen) er den hyppigste kræftsygdom hos mænd i vestlige lande og er den næststørste årsag til kræftrelaterede dødsfald af mænd. Androgen deprivationsterapi (ADT) er standard behandling i tilfælde af metastatisk sygdom. Selvom den primære effekt af ADT er høj, ses der desværre tilbagefald af sygdommen. Cirka 5-10% af patienterne med metastatisk kastrationsresistent PC (mCRPC) har somatiske eller arvelige (germline) BRCA1/BRCA2-mutationer, hvilket gør dem egnede til behandling med en PARP-hæmmer (PARPi), alene eller i kombination med abirateron. Selvom virkning af denne målrettede behandling er opmuntrende, har kun et begrænset antal af disse patienter gavn af behandling med PARPi.

Formålet:

Formålet er at undersøge, om biomarkøren *TMPRSS2:ERG* kan forudsige, hvor effektivt behandlingen med en PARP hæmmer (f.eks. Olaparib) vil være hos patienter med prostatakæft.

Materiale og metoder.

Det biologiske materiale er enten ~~DNA~~, blod eller, formalinfikserede paraffinindlejret vævssnit ~~eller nedfrosset vævmateriale~~. Analyser vil blive udført ved hjælp af Next-Generation Sequencing, ~~DNA-Oncomine™ BRCA Research Assay~~ og RNA Oncomine Comprehensive v3 assay.

I alt vil 80 patienter blive inkluderet i studiet, af disse vil der fra 30 patienter blive anvendt allerede opbevaret biologisk materiale (retrospektive studie), mens 50 patienter vil blive løbende inkluderet i studiet (prospektive studie).

Inklusionskriterier: Patienter med mCRPC behandlet med olaparib eller en anden PARPi.

Udelukkelseskriterier: Patienter registreret i "Vævsanvendelsesregisteret".

Det retrospektive studie omfatter patienter med mCRPC, som har modtaget behandling med olaparib som standardbehandling mellem december 2020 og ~~juni~~april 2025 på Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital. Patienterne vil blive identificeret gennem journalopslag på Onkologisk Afdeling. Et vævssnit på 10µm fra vævsblokken opbevaret på Patologisk Afdeling vil blive anvendt til analyserne. Vi vil undersøge, om en RNA biomarkør (*TMPRSS2:ERG* fusionstranskript) er til stede i vævsprøven. Behandlingseffekten vil blive vurderet ved hjælp af data fra patientjournaler. Til det retrospektive studie søges om dispensation fra informeret samtykke fra patienterne af følgende årsager: Der kræves ikke yderligere prøvemateriale fra patienterne, og de er derfor ikke udsat for yderligere skade eller risiko. Patientprøverne (vævet) er med patientsamtykke allerede anvendt til genomisk analyse som en del af den standard diagnostiske arbejdsgang forud for potentiel behandling med en PARPi.

Det prospektive studie omfatter patienter med mCRPC, der starter behandling med olaparib, eller en anden PARPi, enten alene eller i kombination med en androgen receptor pathway inhibitor fra ~~juni~~april 2025 og frem på Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital. Patienterne vil blive identificeret ved første besøg på Onkologisk Afdeling. Ved dette besøg vil onkologen tale med patienten og give information, skriftlig og mundtligt, om undersøgelsen. Al information vil være i et stille rum uden forstyrrelser. Ved informationen vil patienten blive informeret om muligheden for at have bisidder med, og hvis det er relevant, aftales en ny tid. Der vil være betænkningstid for deltagelse i studiet op til operation, flere dage. Til

analyserne anvendes et vævssnit på 10µm fra vævet opbevaret på Patologisk Afdeling. Vi vil på vævet undersøge, om en biomarkør (genfusion af ETS-transkriptionsfaktor familien) er til stede. Genfusionsstatus fundet i vævet vil desuden blive undersøgt i arkiverede rutine blodprøver (ctDNA). Behandlingseffekten vil blive vurderet ved brug af responsevurderingskriterier (RECIST) 1.1, baseret på scanninger udført under behandlingsforløbet i kombination med sygdomsrelevante patientdata. Vi vil indhente mundtligt og skriftligt patientsamtykke før inklusion i den prospektive undersøgelse, og der vil ikke blive foretaget registrering af data før samtykket foreligger. Patientsamtykket vil blive registreret i patientjournalen til dokumentation (SP, Medie) og vil derudover blive opbevaret af forskningsansvarlige.

Risikovurdering.

Der vil ikke blive indsamlet yderligere biologisk materiale. Patientprøverne anvendes rutinemæssigt til genomisk analyse som en del af standard diagnostisk udredning forud for potentiel behandling med en PARPi. Som sådan er der kun en mindre risiko for yderligere signifikante genomiske fund.

Økonomi.

Studiet er fuldt finansieret internt af Afdeling for Patologi.

Offentliggørelse af resultater.

Resultater, positive såvel som negative, vil blive offentliggjort i et videnskabeligt peer reviewed internationalt tidsskrift.

Perspektiv af undersøgelsesresultater.

Behandlingsmuligheder for patienter med mCRPC omfatter androgen receptor pathway inhibitorer, kemoterapi og strålebehandling. Ca. 5-10% af patienterne med mCRPC har somatiske eller germline BRCA1/BRCA2-mutationer, hvilket gør dem egnede til behandling med en PARP-hæmmer, enten alene eller i kombinationsbehandling. Selvom resultaterne af denne målrettede behandling er positive, har det vist sig at kun et begrænset antal patienter gavn af behandling med PARP-hæmmere. Yderligere undersøgelser er derfor nødvendige for at forbedre behandlingsresultater for denne patientpopulation. Resultaterne af dette studie kan være signifikante, da genfusioner er almindeligt kendte genetiske ændringer i mCRPC og forekommer hos omkring 50-75% af patienterne.