

Dedni dejavniki, povezani z rakom prostate

Doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

Ana Blatnik, dr. med.

Dr. Ksenija Strojnik, dr. med.

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje in testiranje, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za raka prostate so starost, etnična pripadnost in družinska anamneza raka prostate. Rak prostate se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, kot sta npr. sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov in sindrom Lynch. Moških z rakom prostate in pozitivno družinsko anamnezo rakavih obolenj ne testiramo le zato, da bi ocenili njihovo ogroženost za razvoj drugih rakov v sklopu dednega sindroma. Zaradi razvoja specifičnih zdravil je izvid genetskega testiranja lahko pri njih pomemben tudi za načrtovanje zdravljenja. Zadnjih nekaj let smo pričali hitremu razvoju genetskih testiranj za zarodne mutacije (patogene in verjetno patogene različice) v genih, ki visoko in zmerno ogrožajo za raka prostate in lahko napovedujejo agresivnost bolezni in odziv na specifično zdravljenje. Obenem se uveljavlja tudi genetsko testiranje vzorcev tumorske DNA, ki zazna tako zarodne kot pridobljene, t. i. somatske mutacije, vpletene v proces kancerogeneze. Genetski izvid je pomemben tudi za krvne sorodnike testiranih. Če je v določenem genu prisotna zarodna mutacija, je možno odkrivanje nosilcev teh okvar tudi pri ostalih sorodnikih. Zdravim nosilcem lahko tako omogočimo njim prilagojene presejalne programe za raka, za katere so lahko visoko ali zmerno ogroženi.

Uvod

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških tako v svetu kot tudi v Sloveniji (1). Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za raka prostate so starost, etnična pripadnost in družinska anamneza raka prostate. Rak prostate naj bi bil kar v 60 % genetsko pogojen. Tako kot pri nekaterih drugih rakih (na primer raku

debelega črevesa in raku dojke) tudi pri raku prostate opazimo, da se rak lahko pojavlja v določenih družinah bolj pogosto (zbolita lahko več kot dva krvna sorodnika). Družinska anamneza raka prostate pri bratu ali očetu je povezana z večjo ogroženostjo za raka prostate. In sicer, mlajši kot je bil sorodnik, ko je zbolel, večja je ogroženost. Velik delež nevarnostnih dejavnikov, ki vplivajo na družinsko ogroženost, ostaja še vedno nepojasnen. Le okoli 5–10 % rakov prostate naj bi bilo povezanih z dedovanjem visoko penetrantnih monogenetskih okvar. Rak prostate se tako lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, najbolj pogosta sta sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (gena *BRCA1/2*) in sindrom Lynch (geni *MMR* (angl. *mismatch repair*) – geni za popravljanje neujemanja). Lahko pa se pojavlja tudi v sklopu dedovanja okvar nekaterih drugih genov (npr.: *HOXB13*, *CHEK2*, *NBN*).

Kljub velikemu napredku medicinske genetike pa še vedno ne poznamo vseh genetskih dejavnikov, ki prispevajo k razvoju raka prostate. Zarodne mutacije v genih, ki so povezane z visoko in zmerno ogroženostjo za raka prostate, razložijo le manjši delež dedno pogojenih rakov prostate (2).

Testiranje za zarodne mutacije

Genetsko testiranje za zarodne mutacije lahko odkrije prisotnost podedovanih okvar v genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka prostate. Za tako testiranje največkrat odvzamemo periferno vensko kri. Pri testiranju za zarodne mutacije ima velik pomen genetski posvet pred testiranjem in po njem, ki ga izvede klinični genetik. Zagotovljena mora biti namreč razlaga kliničnega pomena morebitnih najdb, ob ustreznih psihološki podpori in zagotavljanju vseh etičnih in pravnih meril. V primeru dokazane mutacije v genu, ki visoko ogroža za raka, imajo vsi potomci 50-% verjetnost, da bodo (oz. so) to okvaro podedovali.

Gena *BRCA 1/2* in gen *HOXB13*

Mutacije v genu *BRCA2* so po podatkih iz literature prisotne pri 1,2–3,2 % vseh bolnikov z rakom prostate, ne glede na družinsko anamnezo. Še manjši odstotek rakov prostate pa so povezali z dedovanjem mutacij v genu *BRCA1*. Nekoliko večji odstotek nosilcev mutacij genov *BRCA* so našli le pri populaciji moških z rakom prostate iz judovske etnične skupine Aškenazi, in sicer do 5,2 % (2).

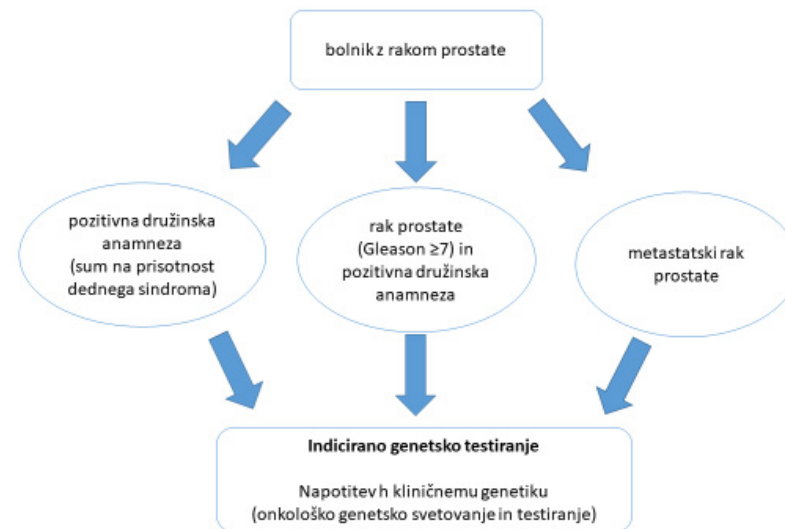
Okvare genov *BRCA1* in *BRCA2* predstavljajo najpogostejši monogeniski vzrok dedno pogojenega raka prostate. Mutacije v genu *BRCA2* povezujejo s 3- do 8,6-krat večjo ogroženostjo za raka prostate. Mutacije v genu *BRCA1* pa zvečajo ogroženost do 4-krat.

Tudi mutacije v genu *HOXB13* zvečajo ogroženost za raka prostate. Ocenjujejo, da imajo nosilci najbolj pogoste patogene različice G84E 3- do 8,5-krat večjo ogroženost za raka prostate. Mutacije v genu *HOXB13* najdemo pri 0,7–1,4 % vseh bolnikov z rakom prostate, nekoliko večji delež (6 %) pa najdemo pri bolnikih, ki za rakom prostate zbolijo mlajši od 55 let (2).

Verjetnost, da bomo pri metastatskem raku prostate našli zarodno mutacijo v genih, katerih beljakovinski produkti sodelujejo v procesu homologne rekombinacije, znaša 11,8–16,2 % (3). Te bolnike je smiselno napotiti na genetski posvet in test, saj so lahko najdbe pomembne tudi za njihove krvne sorodnike. Prav tako je na klinični genetski posvet smiselno napotiti bolnike z rakom prostate visoke stopnje (Gleason ≥ 7), ne glede na starost ob diagnozi, če poročajo o pozitivni družinski anamnezi za raka (slika 1).

Pozitivna družinska anamneza vključuje vsaj enega od naslednjih kriterijev (4, 5):

- i. v družini so z rakom prostate zboleli ≥ 3 sorodniki v prvem kolenu, ne glede na starost ob diagnozi,
- ii. v družini sta z rakom prostate zbolela ≥ 2 sorodnika v prvem kolenu (diagnoza ≤ 55 let),
- iii. moški z rakom prostate in ≥ 1 krvna sorodnica z rakom dojk pred 50. letom, rak dojk pri moškem, rak jajčnikov, rak trebušne slinavke, metastatski rak prostate,
- iv. moški z rakom prostate in ≥ 2 krvni sorodnici z rakom dojk, ≥ 2 krvna sorodnika z rakom prostate,
- v. v družini se pojavljajo raki, značilni za sindrom Lynch: npr. rak debelega črevesa in danke, rak endometrija, rak jajčnikov, rak trebušne slinavke, rak želodca, urotelijski rak.



Slika 1. Predlog napotitve bolnikov z rakom prostate na genetsko svetovanje in testiranje.

Sindrom Lynch (geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*)

Z dedno pogojenim rakom prostate povežemo tudi mutacije v genih popravljanja neujemanja v sklopu sindroma Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*). Okvare teh genov naj bi bile povezane z 2- do 3,7-krat večjo ogroženostjo za raka prostate.

Geni *CHEK2*, *NBN* in *FANCA*

Nekatere raziskave povezujejo tudi okvare genov *CHEK2*, *NBN* in *FANCA* z rakom prostate, vendar ogroženost za raka prostate pri nosilcih teh sprememb še ni natančneje določena (2, 3).

V tabeli 1 so prikazani geni, ki jih povežemo z dedno pogojenim rakom prostate (povzeto po Pilarski et al. (2)).

Tabela 1. Geni, ki jih povežemo z dedno pogojenim rakom prostate, povzeto po Pilar-ski et al. (2).

Gen	Večja ogroženost	Drugi raki
BRCA1	do 3,8-krat	dojka, jajčniki
BRCA2	do 8,6-krat	dojka, jajčniki, trebušna slinavka, grlo
HOXB13 (G84E)	2,8- do 8,5-krat	ni znano
Sindrom Lynch geni (MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2)	do 3,7-krat	debelo črevo, endometrij, jajčniki, trebušna slinavka in drugi
CHEK2	nejasno	dojka, debelo črevo

V sklopu obravnave na oddelku Genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana bolnike, pri katerih sumimo na dedno obliko raka prostate, trenutno testiramo za patogene različice v štirinajstih genih (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *RAD51D*, *TP53*). Okvare teh genov so namreč po podatkih iz literature klinično pomembne za bolnike in/ali njihove krvne sorodnike.

Testiranje tumorske dna

Genetske okvare, ki jih najdemo v tumorski DNA, so lahko bodisi podedovane ali pa pridobljene (somatske). Če ob testiranju tumorske DNA najdemo mutacijo, lahko opravimo DNA testiranje periferne krvi ali drugega zdravega tkiva, da ločimo, ali je bila najdba v tumorju zarodna ali somatska.

Somatske mutacije, ki jih najdemo v tumorskem tkivu, se lahko v poteku bolezni spreminjajo zaradi genetske nestabilnosti tumorja in zaradi klonske selekcije tumorskih celic med zdravljenjem. Zato je smiselno testiranje iz tumorske DNA ob morebitnem progresu bolezni ponoviti. Testiranje tumorske DNA ne sme nikoli nadomestiti testiranja za zarodne mutacije, kjer je to indicirano, saj lahko dobimo lažno pozitivne in lažno negativne rezultate. Če ob testiranju tumorske DNA dokažemo mutacijo v genu, ki ogroža za raka, je treba posameznika napotiti h kliničnemu genetiku za testiranje za zarodno mutacijo zaradi morebitne ogroženosti za druge rake ter zaradi obravnave krvnih sorodnikov.

Družinska anamneza rakavih bolezni ostaja osnova za oceno genetske predispozicije za raka. Ne glede na to pa moramo biti pozorni na vse tiste bolnike, ki imajo negativno družinsko anamnezo, vendar pa narava rakave bolezni

pri njih kaže na možnost prisotnosti dednega sindroma (npr. metastatski rak prostate, serozni rak jajčnikov visoke stopnje,) in je zato testiranje smiselno ne glede na negativno družinsko anamnezo.

Pomen genetskega testiranja za načrtovanje zdravljenja

Genetsko testiranje bolnikov z rakom prostate ni pomembno le zaradi ocene prisotnosti dedno pogojenega sindroma, temveč ima tudi prognostični pomen ter vlogo pri načrtovanju zdravljenja. Mutacije gena *BRCA2* povezujejo z bolj agresivnim (visoka stopnja) rakom prostate in s slabšim preživetjem. Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate in zarodno mutacijo v genih *BRCA* ali drugih genih, ki sodelujejo pri popravljanju napak v DNA, imamo vse več dokazov o dobiti zdravljenja z zaviralci PARP in s kemoterapevtiki na bazi platine. Prav zato je genetsko testiranje za zarodne mutacije tako pomembno pri obravnavi bolnikov z rakom prostate.

Kot velja za nekatere druge solidne tumorje, je tudi pri rakah prostate podatek o morebitni mikrosatelitni nestabilnosti tumorja (značilni za sindrom Lynch) pomemben zaradi možnega odgovora na zaviralce receptorjev PD-1 (angl. *programmed cell death protein 1*).

Poligensko dedovanje in vloga polimorfizmov posameznih nukleotidov

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so povezani z nizko penetranco za razvoj določene bolezni. Tudi rak prostate naj bi bil v nekaterih primerih povezan s poligenskim dedovanjem različnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (angl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP), ki so vsak zase dokazano povezani z blago povečano ogroženostjo za raka prostate, ob dedovanju več nizko penetrantnih SNP pa se lahko ogroženost za raka prostate pomembno poveča. Za posameznika ima sicer večji pomen dedovanje visoko penetrantne mutacij v zgoraj omenjenih genih (npr. *BRCA2*). Po drugi strani pa je na populacijskem nivoju večji delež rakov prostate povezan z dedovanjem kombinacije nizko penetrantnih SNP. Delež rakov prostate, ki jih pripisujemo SNP, naj bi bil okoli 33 %. Genomske asociacijske raziskave (angl. *genome-wide association study*, GWAS) so do sedaj razkrile že več kot 100 SNP, ki lahko kumulativno prispevajo k pomembno večji ogroženosti za raka prostate. Testiranje za nabor ogrožajočih SNP omogoča oceno ogroženosti ob izračunu t. i. PRS (angl. *polygenic risk score*). V klinični praksi tovrstno testiranje in izračun PRS za raka prostate še ni na voljo (6).

Presejanje

Priporočila za presejanje visoko ogroženih za raka prostate (npr. nosilcev okvar na genih *BRCA1/2*) še vedno ostajajo na ravni konsenza strokovnjakov. Zaenkrat še nimamo dokazov, da priporočeno presejanje zmanjšuje umrljivost zaradi tega raka.

Etični in psihološki vidik

Za posameznike, ki so nosilci genetskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarnih obravnave.

Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika.

Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezano k molččnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak [internet]. Epidemiologija in register raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019 [citirano 2019 Oct 10]. Dosegljivo na: www.slora.si
2. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: 79–86.
3. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1;17(5):515-521. doi: 10.6004/jnccn.2019.7307.
4. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 3. 2019 [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2019 [citirano 2019 Oct 10].

5. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: current status and limitations. *Cancer*. 2018; 124: 3105–17.
6. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014; 46: 1103–9.