

# OBRAVNAVA DEDNEGA RAKA PROSTATE

*Boštjan Šeruga*

**Povzetek.** Rak prostate se pogosto pojavlja v nekaterih družinah in dobršen del ogroženosti njihovih članov s tem rakom je mogoče pripisati dedovanju. Z mutacijami v visoko penetrantnih genih, kot sta BRCA2 in HOXB13, ter z znanimi genski polimorfizmi, ki večajo možnost raka prostate, je mogoče razložiti samo manjši delež vseh primerov dednega raka prostate. Nekatera strokovna združenja priporočajo zgodnje presejanje za raka prostate pri moških, ki so družinsko obremenjeni s tem rakom. Pričakovati je, da bodo priporočila za obravnavo dednega raka prostate v prihodnje sledila novim molekularnim odkritjem na tem področju.

## UVOD

Rak prostate je v razvitem svetu veliko zdravstveno in finančno breme. V zadnjih letih je v obravnavi raka prostate sicer bil dosežen napredek, vendar pri tej bolezni še zmeraj nimamo na voljo natančnejših orodij, s pomočjo katerih bi lahko vsakemu posameznemu moškemu, ki je bolj ogrožen z rakom prostate ali je že zbolel za njim, optimalno "prikrojili" obravnavo oziroma zdravljenje. Napredek v genski tehnologiji je dal pomembna spoznanja, ki so omogočila preprečevanje, zgodnje odkrivanje in zdravljenje nekaterih vrst raka: odkritje dednih mutacij v genih BRCA1/2, na primer, ki predvsem (ne pa izključno) zvečajo grožnjo raka dojke in jajčnikov, je omogočilo ustrezno zgodnje ukrepanje v ogroženih družinah. Določene pridobljene (somske) genske nepravilnosti v tumorskem tkivu (npr. aktivirajoča mutacija EGFR pri nedrobnoceličnem pljučnem raku ali translokacija BCR-ABL pri kronični mieloični levkemiji) so tarče za učinkovitejše zdravljenje s sodobnimi tarčnimi zdravili.

## DRUŽINSKA OBREMENJENOST IN RAK PROSTATE

Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za razvoj raka prostate so starost, črnska rasa in družinska obremenjenost z rakom prostate. Vplivi iz okolja, ki sicer niso dobro definirani, igrajo pri nastanku raka prostate pomembno vlogo. Glede na švedske podatke je 20,2 % bolnikov, ki so za rakom prostate zboleli do svojega 72. leta, bilo družinsko obremenjenih z rakom prostate, kar pomeni, da so za rakom prostate zboleli tudi njihovi očetje in/ali bratje (1, 2). Delež bolnikov z družinsko obremenjenostjo je bil pri bolnikih s rakom prostate večji kot pri bolnicah z rakom dojke (13,6 %) in bolnikih s kolorektalnim rakom (12,8 %) (1). Večje ko je število zbolelih moških v prvem kolenu (oče ali bratje) in manjša ko je njihova starost ob pojavu bolezni, toliko bolj je naslednik ogrožen z rakom prostate in tudi s smrtjo zaradi tega raka (3). Moški, star manj kot 65 let, čigar trije bratje so že

zboleli za rakom prostate, ima – na primer – 23-krat večjo verjetnost, da bo zbolel za rakom prostate kot enako star moški, ki ni družinsko obremenjen s tem rakom; za moškega iste starosti pa je verjetnost raka prostate večja samo 2–3-krat, če je za tem rakom že zbolel samo oče ali samo en brat (3).

## DEDNI RAK PROSTATE

Družinska obremenjenost z rakom prostate je lahko posledica tako dednih kot drugih, zunanjih dejavnikov. Izsledki obsežne raziskave, ki je vključevala dvojajčne in enojajčne dvojčke iz Švedske, Danske in Finske kažejo, da kar 42 % ogroženosti z rakom prostate lahko pripišemo dednim dejavnikom, kar je največ med vsemi preučevanimi raki (4). Kljub temu da dedovanje igra pomembno vlogo pri raku prostate, pa molekularna osnova dednega raka prostate še ni dobro razumljena.

Podedovane mutacije v visoko penetrantnih genih BRCA1 in BRCA2 ter HOXB13 sicer zvečajo verjetnost raka prostate, vendar je delež bolnikov z rakom prostate, ki so nosilci teh mutacij, majhen. BRCA1 in BRCA2 sta proteina, ki sodelujeta pri popravilu okvarjene dvojnovijačne DNA in tako skrbita za nemoteno funkcioniranje genoma. Nosilci mutacije v genu BRCA2 imajo kar 35–40-odstotno verjetnost, da zbolijo za rakom prostate in imajo v primerjavi z moškimi v splošni populaciji tudi izrazito večjo verjetnost, da za rakom prostate zbolijo zgodaj v življenju (5, 6). Izsledki raziskav v Veliki Britaniji in ZDA kažejo, da je samo 0,8–2,6 % moških, ki zbolijo za rakom prostate v starosti  $\leq 55$  let, nosilcev mutacije BRCA2 (6, 7). Nadalje: pri bolnikih z družinsko obremenjenostjo zaradi raka prostate je mutacijo v genu BRCA2 mogoče najti pri  $< 5$  % bolnikov (8). Nosilci mutacije v genu BRCA1 imajo 3–8-odstotno verjetnost, da zbolijo za rakom prostate in, podobno kot moški z mutacijo BRCA2, tudi ti moški zbole vajo zgodaj v življenju (pred 65. letom starosti) (9). V primerjavi z moškimi z rakom prostate, ki niso nosilci mutacije BRCA2, imajo moški z rakom prostate in z mutacijo BRCA2 večjo verjetnost, da je njihov tumor agresivnejši in da bodo tudi umrli zaradi raka prostate (10).

Gen HOXB13 se nahaja na kromosomu 17q in kodira transkripcijski faktor, ki je pomemben za normalen razvoj prostate. Mutacija G84E v genu HOXB13 zveča verjetnost raka prostate približno 20-krat. Mutacija je pogostejša pri moških, ki so družinsko obremenjeni in za rakom prostate zbolijo zgodaj v življenju (3,1 %), kot pri moških, ki zbolijo kasneje v življenju in niso družinsko obremenjeni z rakom prostate (0,6 %) (11). Podobno kot mutacija BRCA2 se torej tudi mutacija v genu HOXB13 pojavlja redko pri moških z rakom prostate, ki so družinsko obremenjeni.

V dednem zapisu se ljudje med seboj razlikujemo samo v približno 0,1 %, kar sicer pomeni več milijonov baznih parov DNA (12). Najpogostejši vzrok za razlikovanje DNA med posamezniki so variacije oziroma polimorfizmi v posameznih nukleotidih (ang. *single-nucleotide polymorphisms*, SNPs) določenih genov, ki se dedujejo. Z raziskavami tipa "genom široke povezanosti" (ang. *genome-wide association studies*), ki so pravzaprav raziskave tipa »primer-kontrola«, raziskovalci iščejo polimorfizme posameznih genov, ki večajo verjetnost za nastanek določene bolezni. Pri raku prostate so doslej tako odkrili več kot 30 genskih polimorfizmov (13). Problem genskih polimorfizmov je, da vsak posamezni polimorfizem zveča verjetnost raka prostate le do največ 1,3-krat in da z vsemi do sedaj znanimi genskimi polimorfizmi lahko razložimo samo približno 25 % dednega raka prostate (14).

## **OBRAVNAVA BOLNIKOV Z DEDNIM RAKOM PROSTATE**

Zaenkrat ni posebnih priporočil za obravnavo dednega raka prostate. Medtem ko večina strokovnih združenj ne priporoča rutinskega presejanja za raka prostate oziroma opozarjajo na previdnost, kjer presejanje poteka, pa nekateri priporočajo zgodnejše in pogostejše presejanje pri moških z družinsko obremenjenostjo z rakom prostate (npr. začetek presejanja že pri 40. letu) (15). Trenutno ni priporočil za gensko testiranje za bolnike, ki so že zboleli za rakom prostate in so ali pa niso z njim družinsko obremenjeni. Boljše poznavanje molekularne osnove dednega raka prostate bo privedlo do bolj usmerjenih priporočil, kako obravnavati moške, ki so bolj ogroženi z rakom prostate ali pa so za njim že zboleli.

## **ZAKLJUČEK**

Ko se rak prostate se pojavlja pri več članih istega družinskega drevesa, je dobršen del nevarnosti za njegov nastanek mogoče pripisati dedovanju. Čeprav je dedovanje pomembno pri moških, ki so družinsko ogroženi z rakom prostate, pa zaenkrat o tem ostaja še veliko neznanega. Z mutacijami v visoko penetrantnih genih, kot sta BRCA2 in HOXB13, ter z znanimi genski polimorfizmi, ki večajo ogroženost s tem rakom, lahko trenutno razložimo samo manjši delež vseh »dednih« primerov. Nekatera strokovna združenja priporočajo, da bi moške, ki so družinsko obremenjeni z rakom prostate, začeli zgodaj presegati, vendar splošno sprejetih priporočil še ni. Pričakovati je, da bodo nastala po novih molekularnih odkritjih na področju raka prostate.

## **LITERATURA**

1. Hemminki K, Sundquist J, Lorenzo Bermejo J. How common is familial cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:163–7.

2. Hemminki K, Sundquist J, Lorenzo Bermejo J. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. *Oncologist* 2008; 13: 239–47.
3. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol* 2010; 58: 275-80.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
5. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401–8.
6. Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, Iwasaki LM, Diamond A, Ostrander EA, et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 826–31.
7. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1–12.
8. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000; 60: 4513–8.
9. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358–65.
10. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2115–21.
11. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366: 141–9.
12. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 2001; 27: 234–6.
13. Kim ST, Cheng Y, Hsu FC, Jin T, Kader AK, Zheng SL, et al. Prostate cancer risk-associated variants reported from genome-wide association studies: meta-analysis and their contribution to genetic Variation. *Prostate* 2010; 70: 1729–38.
14. Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet* 2011; 43: 785–91.
15. Prostate cancer early detection. National cancer comprehensive network. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf) (9. 8. 2013).