

Dedni dejavniki povezani z rakom prostate

Hereditary factors associated with prostate cancer

Mateja Krajc
Ana Blatnik
Ksenija Strojnik

Doc. dr. sc. Mateja Krajc, dr. med., Ana Blatnik, dr. med., dr. Ksenija Strojnik, dr. med., Oddelek za onkološko klinično genetiko, 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 dojk 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 priča hitremu razvoju genetskih testiranj za zarodne 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 patogene različice, vpletene v proces kancerogeneze. Genetski izvid je pomemben tudi za krvne sorodnike testiranih. Če je v določenem genu prisotna zarodna patogena različica, je možno odkrivanje nosilcev te okvare tudi med ostalimi sorodniki. Zdravim nosilcem lahko tako omogočimo njim prilagojene presejalne programe za rake, za katere so lahko visoko ali zmerno ogroženi.

Ključne besede: rak prostate, dedni rak, genetsko testiranje

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men worldwide. The most important risk factors for prostate cancer are age, ethnicity, and family history of prostate cancer. Prostate cancer can occur in association with various hereditary syndromes, such as hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome and Lynch syndrome. Men with prostate cancer and a positive family history of cancer are sometimes offered genetic testing in order to assess their risk of developing other cancers in the setting of a hereditary syndrome. Due to the development of specific drugs/targeted treatment, the results of genetic testing can also be important for treatment planning. In the last few years we have witnessed the rapid development of genetic testing for germline pathogenic and likely pathogenic variants (PRs) in high- and moderate-risk genes for prostate cancer that can predict disease aggressiveness and response to specific treatments. Genetic testing of tumor DNA samples is also becoming increasingly important. It detects both germline and acquired, i.e. i. somatic PRs involved in the process of carcinogenesis. The results of genetic testing in cancer patients are also important for their blood relatives, as cascade testing can be performed if a PR is identified. Healthy carriers may therefore/then be offered personalised cancer screening programs.

Keywords: prostate cancer, hereditary cancer, genetic testing

UVOD

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. Tako kot pri nekaterih drugih rakih (na primer raku debelega črevesa in raku dojk) tudi pri raku prostate opažamo, 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 – 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 monogenjskih okvar. Rak prostate se tako lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, najbolj pogosta sta sindrom dednega raka dojk 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, NBN).

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

TESTIRANJE ZA ZARODNE PATOGENE RAZLIČICE

Genetsko testiranje za zarodne patogene različice 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 patogene različice ima velik pomen genetski posvet pred testiranjem in po njem, ki ga izvede klinični genetik ali genetski svetovalec. Zagotovljena mora biti namreč razlaga kliničnega pomena morebitnih najdb, ob ustrezni psihološki podpori in zagotavljanju vseh etičnih in pravnih meril. V primeru dokazane patogene različice 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

Patogene različice 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 patogenih različic v genu BRCA1. Nekoliko večji odstotek nosilcev patogenih različic genov BRCA so našli le pri populaciji moških z rakom prostate iz judovske etnične skupine Aškenazi, in sicer do 5,2 %.

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

Tudi patogene različice 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. Patogene različice 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.

Verjetnost, da bomo pri metastatskem raku prostate našli zarodno patogeno različico v genih, katerih beljakovinski produkti sodelujejo v procesu homologne rekombinacije, znaša 11,8–16,2 %. Te bolnike je smiselno napotiti na genetski

posvet in test, saj so lahko najdbe pomembne tudi za njihove krvne sorodnike.
Sindrom Lynch (geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)

Z dedno pogojenim rakom prostate povezujemo tudi okvare 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.

DRUGI GENI

Nekatere raziskave povezujejo tudi okvare genov ATM, TP53, CHEK2, NBN in FANCA z rakom prostate, vendar ogroženost za raka prostate pri nosilcih teh sprememb še ni natančneje določena.

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

Tabela 1. Geni, ki jih povezujejo z dedno pogojenim rakom prostate, povzeto po Pilarski et al.

Gen	Večja ogroženost	Drugi raki
BRCA1	1 do 3,8-krat	dojka, jajčniki
BRCA2	2 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)	3 do 3,7-krat	debelo črevo, endometrij, jajčniki, trebušna slinavka in drugi

V sklopu obravnave na Oddelku za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana bolnike z rakom prostate testiramo, kadar je izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja (odvisno od veljavnih indikacij za zdravljenje), prav tako testiramo vse bolnike, pri katerih sumimo na dedno obliko raka prostate.

GENETSKO TESTIRANJE JE KLINIČNO INDICIRANO:

- Pri posameznikih, ki imajo krvnega sorodnika z znano patogeno različico v genih, ki ogrožajo za rake
- Pri posameznikih, ki so bili v preteklosti že genetsko testirani (ustrezajo merilom za genetsko testiranje) in je bil izvid negativen, saj je sedaj na voljo nova tehnika testiranja in širši nabor genov
- Pri posameznikih z rakom prostate, kjer so v tumorskem vzorcu diagnosticirali klinično pomembno patogeno različico, ki bi bila lahko zarodna
- Pri posameznikih z rakom prostate, kjer bo izvid pomembno vplival na sistemsko zdravljenje
- Pri posameznikih z rakom prostate:
 - glede na karakteristike tumorja:
 - metastatski
 - zgodnji rak prostate iz visoko ali zelo visoko rizične skupine
 - glede na družinsko anamnezo:
 - ≥ 1 krvni/a sorodnik/ca (prvo ali drugo koleno) z
 - diagnozo raka dojke pred 50. letom ali
 - trojno negativnim rakom dojke
 - moškim rakom dojke
 - rakom jajčnikov
 - rakom trebušne slinavke
 - metastatskim rakom prostate ali rakom prostate, ki je umeščen v visoko ali zelo visoko rizično skupino
 - ≥ 2 krvna sorodnika (prvo ali drugo koleno) z rakom dojke ali prostate.

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 patogene različice, 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 klonске 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 patogeno različico v genu, ki ogroža za raka, je treba posameznika napotiti h kliničnemu genetiku za testiranje za zarodno patogeno različico 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. Patogene različice gena BRCA2 povezujejo z bolj agresivnim rakom prostate in s slabšim preživetjem. Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate in patogenimi različicami 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 tako pomembno pri obravnavi bolnikov z rakom prostate.

Kot velja za nekatere druge solidne tumorje, je tudi pri rakih prostate podatek o morebitni mikrosatelitski 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 poligenkim 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 patogene različice 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.

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 multidisciplinarne 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 molčečnosti 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, et al. SLORA: Slovenija in rak [internet]. Epidemiologija in register raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2022 [citirano 2022 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; 17 (5): 515–21.
4. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, Version 1. 2023 [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2022 [citirano 2022 Nov 10].
5. Finch A, Clark R, Vesprini D, et al. An appraisal of genetic testing for prostate cancer susceptibility. *NPJ Precis Oncol*. 2022; 6 (1): 43.
6. Clark R, Kenk M, McAlpine K, et al. The evolving role of germline genetic testing and management in prostate cancer: Report from the Princess Margaret Cancer Centre international retreat. *Can Urol Assoc J*. 2021; 15 (12): E623–9.
7. 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.