

DĚDIČNÁ PREDISPOZICE PRO KARCINOM PROSTATY

Piskáčková T., Vlčková Z.

GHC GENETICS, s.r.o., V Holešovičkách 1156/29, Praha 8



GHC GENETICS

Karcinom prostaty je s roční incidencí téměř osm tisíc případů nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním u mužů v České republice, zároveň patří mezi onkologická onemocnění, jejichž **významným rizikovým faktorem** může být **přítomnost genetické predispozice**. V současné době je známo mnoho **hereditárních nádorových syndromů** spojených s vysokým celoživotním rizikem pro široké spektrum onkologických onemocnění, jsou přítomné u **5–10 % onkologických pacientů**, jejich záchyt je však u malignit prostaty významně podhodnocen.

Charakteristické rysy těchto dědičných dispozic jsou: vysoké riziko vzniku nádoru během života (u některých dispozic až 100 %), výskyt nádoru u mladších pacientů, vyšší riziko recidivy onemocnění, duplicitní nádory, četné nádory v rodinné anamnéze.

Dědičné predispozice pro vznik karcinomu prostaty jsou dle současných poznatků spojeny především s patogeními mutacemi **v genech asociovaných s Dědičným karcinomem prsu a vaječníku** (HBOC syndrom, geny **BRCA1, BRCA2, PALB2**), **Lynchovým syndromem** (HNPCC, geny **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM**) a mutacemi dalších genů (**HOXB13, CHEK2, ATM, NBN**). Jde o tumor supresorové a mismatch repair geny.

V případě přítomnosti predispoziční alely je riziko karcinomu prostaty zvýšeno až několiknásobně oproti běžné populaci – pro nosiče mutace v genech **BRCA1/2** je riziko vzniku karcinomu prostaty 10–20 % (riziko je vyšší u mutací v genu **BRCA2**), významně zvýšené riziko bylo v posledních studiích popsáno také u mutací v genu **HOXB13** (zejména u missense mutace G84E, která byla detekována u mužů s časným nástupem karcinomu prostaty a pozitivní rodinnou anamnézou), patogenní mutace v genu **PALB2** byly častěji popsány u mužů s karcinomem prostaty s GS \geq 8 a nižší dobou přežití, stejně tak je nepříznivým prognostickým faktorem přítomnost slovanské mutace c.657del5 v genu **NBN** v kombinaci s variantou E185Q tohoto genu a přítomnost patogenní mutace v genu **ATM** (tito pacienti mají zároveň vyšší sensitivitu vůči ionizujícímu záření). U **Lynchova syndromu** a mutací v genu **CHEK2** je zvýšeno riziko pro karcinom prostaty zhruba dvojnásobně nad riziko populační. U řady genů je přesná výše rizika onemocnění předmětem probíhajících studií.

Prokázaná přítomnost nádorové predispozice musí být **zohledněna v dispenzární a terapeutické péči o pacienta**. **Karcinom prostaty je v těchto případech diagnostikován často v nižším věku pacienta, průběh onemocnění je agresivnější a je zde signifikantně kratší doba přežití ve srovnání s nemocnými bez genetické predispozice**. V současné době mohou být u těchto pacientů do terapeutického režimu zařazeny **PARP inhibitory**. Vzhledem k možnému **riziku duplicitního nádoru** (v závislosti na konkrétním genu s predispoziční mutací) je nutné také rozšířit **dispenzární péči** u pacienta.

Jednotlivá **indikační kritéria k molekulárně-genetickému vyšetření** hereditárních nádorových dispozic a **doporučení k následné dispenzarizaci pacienta** s rizikovou dispozicí vycházejí z **Konsenzu odborné genetické a onkologické společnosti** (podrobněji viz Supplementum klinické onkologie r. 2009, 2012, 2016, 2019, 2021).

Dle **NCCN guidelines** je **karcinom prostaty s Gleason score \geq 7** v kombinaci s výskytem karcinomu **prsu/ovaria/pankreatu/prostaty (s GS \geq 7) u blízkých pokrevních příbuzných** indikací ke genetickému testování pacienta. Z tohoto důvodu jsou velmi **důležitá přesná data z rodinné anamnézy** onkologického pacienta.

Genetickou konzultaci doporučuje **ošetřující lékař** pacienta v případě podezření na hereditární nádorovou dispozici. **Molekulárně-genetické vyšetření** je následně indikováno **klinickým genetikem**. V současné době se rutinně **provádí metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (NGS)**, metodou **MLPA** jsou detekovány rozsáhlé delece či duplikace jednotlivých genů. Metoda NGS umožňuje vyšetřit **desítky až stovky vybraných genů současně** za relativně krátkou dobu (1–2 měsíce). V České republice je od r. 2015 například vyšetřován onkopanel **CZECANCA** (**CZEch CAncer paNel for Clinical Application**, podrobněji viz <http://www.czecanca.cz/>). Vyšetřovaným vzorkem je **DNA pacienta z periferní krve** (odběr do zkumavky s EDTA), v případě průkazu kauzální mutace je nutné **ověřit nález** jinou vyšetřovací metodou z **nezávislého vzorku DNA**. Toto vyšetření je plně **hrazeno z veřejného zdravotního pojištění**. Pacient je před samotným testováním podrobně informován klinickým genetikem o významu vyšetření a musí podepsat **informovaný souhlas**.

Neméně významnou částí této problematiky je následné **genetické poradenství v rodině** a možnost **prediktivního testování pokrevních příbuzných pacienta** s rizikovou predispozicí. **Dědičnost** těchto dispozic je **autozomálně dominantní**, tudíž se přenáší na každého potomka **s pravděpodobností 50 %** bez ohledu na jeho pohlaví.

Pozitivně testovaným zdravým osobám je v případě průkazu mutace doporučena odpovídající preventivní péče **s cílem včasné diagnostiky případného nádorového onemocnění**, u žen s vysoce rizikovou dispoziční alelou (geny **BRCA1/2, PALB2**) lze doporučit **i preventivní chirurgické zákroky**.

Nosičům rizikové hereditární dispozice **ve fertilním věku** je v současné době možné nabídnout **preimplantační diagnostiku (PGT-M)** v rámci in vitro fertilizace a výběrem vhodného embrya **zamezit přenosu rizikové dispozice do další generace** (prenatální diagnostika není v těchto případech indikována).

Souhrn

Karcinom prostaty představuje nejčastější nádorové onemocnění u českých mužů, ročně je diagnostikováno takřka 8000 případů, **část z nich vzniká v důsledku dědičné nádorové predispozice ve vysoce rizikových genech**.

Detekce nosičů mutací v těchto genech má významný klinický dopad nejen na ně samotné, ale i na jejich rodinné příslušníky, a to bez ohledu na pohlaví, je proto velice důležité v indikovaných případech pacienta odeslat ke **genetické konzultaci** a provést u něj **molekulárně-genetické testování hereditárních nádorových dispozic**.

Literatura

- Plevová P., Hladíková A. Genetic Counselling in Male Carriers of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl): S67–S73.
- Giri V.N., Beebe-Dimmer J.L. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 2016 Oct; 43(5): 560–565.
- Rusak B., Kluźniak W., Wokołorczyk D., Stempa K., et al. Inherited NBN Mutations and Prostate Cancer Risk and Survival. *Cancer Res Treat*. 2019 Jul; 51(3): 1180–1187.
- Raymond V.M., Mukherjee B., Wang F., Huang S., Stoffel E. M., et al. Elevated Risk of Prostate Cancer Among Men With Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2013 May 10; 31(14): 1713–1718.
- Na R., Zheng S.L., Han M., Yu H., bD Jiang D., et al. 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.

+420 234 280 280

info@ghcgenetics.cz

ghcgenetics.cz

