

# Dědičná predispozice pro vznik karcinomu prostaty

MUDr. Tereza Piskáčková GHC Genetics

**Souhrn:** Karcinom prostaty představuje nejčastější nádorové onemocnění u českých mužů, ročně je diagnostikováno takřka 8 000 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.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, dědičné predispozice, genetické konzultace, molekulárněgenetické testování hereditárních nádorových dispozic

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 přítomny 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 patogenními 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 několikanásobně 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 senzitivitu 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 molekulárněgenetickému 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*, roky 2009, 2012, 2016, 2019, 2021).

Dle NCCN guidelines je karcinom prostaty s Gleasonovým skóre  $\geq 7$  v kombinaci s výskytem karcinomu prsu/ovaria/pankreatu/prostaty ( $GS \geq 7$ ) 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. Molekulárněgenetické 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 vyřešit desítky až stovky vybraných genů, například je vyšetřován onkopanel CZE CANCA (CZEch CAncer panel for Clinical Application, podrobněji viz [www.czecanca.cz](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 lze nabídnout neimplantační 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).

Literatura také na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)

#### Literatura

- 1 Plevová, P. – Hladíková, A.: Genetic counselling in male carriers of BRCA1 and BRCA2 gene mutations. *Klin Onkol*, 2012, 25, suppl., s. S67–S73.
- 2 Giri, V. N. – Beebe-Dimmer, J. L.: Familial prostate cancer. *Semin Oncol*, 2016, 43, s. 560–565.
- 3 Rusak, B. – Kluzniak, W. – Wokolorczyk, D. – Stempa, K., et al.: Inherited NBN mutations and prostate cancer risk and survival. *Cancer Res Treat*, 2019, 51, s. 1180–1187.
- 4 Raymond, V. M. – Mukherjee, B. – Wang, F., et al.: Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*, 2013, 31, s. 1713–1718.
- 5 Na, R. – Zheng, S. L. – Han, M., 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, 71, s. 740–747.