

A prosztatatarák genetikai hátterének aktuális terápiás és familiáris vonatkozásai

DÉR BÁLINT¹, FAZEKAS TAMÁS¹, CSIZMARIK ANITA¹, SOÓS ÁRON¹, FEKETE BÁLINT¹, NYIRÁDY PÉTER¹, SZARVAS TIBOR^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem ÁOK, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest, ²Duisburg–Essen Egyetem, Urológiai Klinika, Essen

Támogatás. Ez a közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFIH/ K139059 számú és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-21-5-SE-3, ÚNKP-21-3-II-SE-13, ÚNKP-22-4-I-SE-25 és ÚNKP-22-3-1-SE-19 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának Támogatásával készült. Dr. Szarvas Tibor a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János-ösztöndíjában részesült (BO/00451/20/5).

Levelezési cím:

Prof. Szarvas Tibor, Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/b, e-mail: szarvas.tibor@semmelweis.hu, tel.: +36-1-210-0796, fax.: +36-1-210-0305; Duisburg–Essen Egyetem, Urológiai Klinika, 45147 Essen, Hufelandstr. 55, e-mail: tiber.szarvas@uk-essen.de, tel.: +49-201-721-84967

Közlésre érkezett:

2023. április 13.

Elfogadva:

2023. május 3.

A prosztatatumorok genetikai vizsgálata a közelmúltban bekerült a mindennapi klinikai rutinvizsgálatok közé. Ez elsősorban az új, BRCA1/2 (és más hibajavító gének) eltérései esetén hatékony PARP-gátló szerek bevezetésének köszönhető. Ezzel párhuzamosan egyre több célzott kezelés lesz elérhető a prosztatadaganatok egyes genetikailag meghatározott alcsoportjaiban. Így a prosztatadaganatos betegek kezelésének megválasztása során minden bizonnyal egyre több gén vizsgálata válik szükségessé, ami az adott daganat biológiai sajátosságait is figyelembe vevő, ezért várhatóan hatékonyabb kezelési szekvenciák alkalmazását teszi majd lehetővé. A terápiaválasztás céljából elvégzett vizsgálatok eredményeképpen felfedezett mutációk egy része örökletes, ezért az ilyen esetekben normál szövetből történő kimutatásra ún. csírasejtes vizsgálat is szükséges, amelynek elvégzése csak genetikai tanácsadás keretében engedélyezett. Ezzel az uroonkológiai betegellátás során egyszerre többféle, ezen a területen még újdonságnak számító képzettséggel rendelkező szakember (molekuláris patológus, bioinformatikus, biológus és klinikai genetikus) együttműködésére van szükség, ám a molekuláris lelet kiadása továbbra is molekuláris genetikai diagnosztikai szakvizsgálathoz kötött. Jelen összefoglaló közleményünkkel áttekintést nyújtunk a molekuláris vizsgálatok által a prosztatadaganatos betegek számára elérhető célzott kezelésekről, és a genetikai vizsgálatok családi vonatkozásairól. *Magy Onkol* 67:154-160, 2023

Kulcsszavak: prosztatatarák, genetikai tanácsadás, BRCA, PARP-inhibitor, pembrolizumab

Genetic testing for prostate cancer (PC) is becoming more widely used in the clinical routine, primarily due to the introduction of PARP inhibitors targeting genetically affected patients in their BRCA1/2 and other homologous recombination repair (HRR) genes. Simultaneously, the number of available therapies that are specifically targeting genetically defined PC subgroups is steadily increasing. As a result, the selection of treatment for PC patients is likely to require testing of multiple genes to enable more specific treatment sequences that consider the genetic characteristics of the tumor. Some of the mutations discovered by genetic testing may be hereditary, necessitating the use of germline testing from normal tissue, which is only permitted within the framework of clinical counseling. This change in PC care requires the collaboration by multiple specialists, including experts in molecular pathology, bioinformatics, biology, and genetic counseling. In this review, we aim to provide an overview on the currently relevant genetic alterations in PC for therapeutic purposes and their implications for familial testing.

*Dér B, Fazekas T, Csizmarik A, Soós Á, Fekete B, Nyirády P, Szarvas T. Current therapeutic and familial implications of the genetic background of prostate cancer. *Magy Onkol* 67:154-160, 2023*

Keywords: prostate cancer, genetic counseling, BRCA, PARP inhibitor, pembrolizumab

BEVEZETÉS

A prosztatarák esetében régóta ismert a családi halmozódás, ami a daganatok egy részének örökletes genetikai hátterére utal. Ez önmagában is indokolná a prosztatarákkal diagnosztizált betegek genetikai vizsgálatát az esetlegesen érintett hozzátartozók azonosítása és korai szűrésük érdekében. A prosztatadaganatok genetikai vizsgálatának rutinszerű elterjedését mégsem ez, hanem egy új gyógyszer megjelenése hozta el a hétköznapiakba. A célzott PARP- (poli[ADP-ribóz] polimeráz) gátló szerek először a „Breast Cancer Gene 1/2” (*BRCA*) gének mutációit hordozó, metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos (mCRPC) betegek számára váltak elérhetővé, ami szükségessé tette a mutációs státusz rutinszerű vizsgálatát (1–3). Mivel a prosztatadaganatok örökletes hátteréért is részben a *BRCA* gének eltérései tehetők felelőssé, ezért a terápiás indikációval elvégzett vizsgálatok során pozitívnak bizonyult esetekben szükség van a mutáció eredetének meghatározására is, ami lehet örökletes (csírasejtes) és nem örökletes (szomatikus) eltérés is. Az örökletes, csírasejtes eredet vizsgálata előtt kötelező a páciens genetikai tanácsadás keretei között felvilágosítani a vizsgálat lehetséges következményeiről, mivel a pozitív eredmény drasztikusan befolyásolhatja mind a beteg, mind a potenciálisan érintett családtagok életét, betegségtudatát, daganatmegelőzéshez, szűrésekhez való viszonyát. A PARP-gátló szerek bevezetésével tehát nemcsak a genetikai vizsgálatok kerültek be az uroonkológiai ellátásba, de egyúttal a genetikai tanácsadás szempontjai is megjelentek a hétköznapiakban, így a családi érintettség talán először kap igazán komoly figyelmet a prosztatadaganatos betegek ellátása kapcsán. Ezzel egy időben más olyan gyógyszerek prosztatarákban történő alkalmazhatósága is felmerült, melyekhez további gének vizsgálata szükséges (4, 5). Elmondható tehát, hogy a genetikai vizsgálatok megjelentek és a közeljövőben egyre inkább elterjednek a prosztatarák mindennapi kezelésében, ami szükségszerűen magával hozza a genetikai tanácsadás keretében elvégzett családi tesztelés elterjedését is. Ezzel az összefoglalóval szeretnénk áttekintést nyújtani a prosztatarák genetikai hátteréről, kiemelve annak jelenleg aktuális örökletes és terápiás vonatkozásait.

A PROSZTATARÁK ÖRÖKLETES GENETIKAI HÁTTERE

A prosztatarák örökletes genetikai hátterét tekintve elmondhatjuk, hogy a *BRCA1* és *BRCA2* gének mutációi fordulnak elő leggyakrabban, de fontos megemlíteni az *ABRAXAS1*, *ATM*, *ATR*, *BRIP1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *HOXB13*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53* gének mutációit is, melyek szintén állhatnak örökletes prosztatarák hátterében, igen gyakran más szervek örökletes daganatait is létrehozva.

Az érintett gének két legnagyobb csoportja a homológ rekombináció szempontjából jelentős, ún. HRR-gének (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*), illetve az ún. mismatch repair szempontjából fontos gének (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).

Mindkét csoport génjei a DNS-hibák javításában játszanak szerepet, előbbi esetben a hiba javítása egy másik DNS-szál nagyobb darabjának felhasználásával történik, és akár kiterjedtebb hibák kijavítására is alkalmas, míg az utóbbi esetben kicsi, egyetlen bázist érintő hibák (ún. mismatch) javítása történik a hibás nukleotid kivágásával és a megfelelő új nukleotid beépítésével. A hibajavítás elmaradása a genetikai hibák nagyarányú felszaporodását eredményezi. Az örökletes prosztatarákra a legtöbb örökletes tumorszindrómához hasonlóan az autoszomális domináns öröklődés jellemző, melynek következtében egy szülő érintettsége esetén az utódok 50%-os valószínűséggel öröklik a hibás allélt (6).

Manapság egyre több figyelem irányul a tumorok egyidejűleg sok gén által meghatározott rizikójának vizsgálatára. Ez a prosztatarák esetében is igaz, számos vizsgálat történt és van folyamatban az úgynevezett poligénes rizikó pontszámok (polygenic risk score; PRS) kidolgozására. Itt nem egy (monogénes), erős hatású genetikai variáns felderítése a cél (mint például a *BRCA1/2* gének patogén mutációi), hanem számos, akár több száz vagy ezer, egyenként kis hatású, de együttesen akár igen jelentős hatású génvariáns vizsgálata. Ezen vizsgálat lehetőségét az ún. genom szintű asszociációs vizsgálatok (genome-wide association studies; GWAS) eredményeinek és a manapság egyre gyakoribb populációs szintű biobankok adatainak köszönhetjük. Az ilyen kis hatású variánsok igen gyakran nem is egy kódoló régióban, nem egy-egy gén területén található, hanem akár mélyen a nem kódoló régiókban. Ez a fajta vizsgálati módszer a jövőben sokat segíthet főleg az olyan esetekben, amikor az örökletesség gyanúja felmerül, de a hagyományos tesztelés negatív eredményt hoz (7).

A *BRCA*-MUTÁCIÓK TERÁPIÁS RELEVÁNCIÁJA PROSZTATARÁKBAN

Az elmúlt évek átfogó molekuláris kutatásai a prosztatarákra jellemző génhibákat szinte teljes egészében feltérképezték (8). A megismert mutációk közül kiemelt terápiás jelentőségűek a *BRCA* gének kóros/patogén eltérései (9). Ezen gének eltérései emelkedett mutációs terhelést és felgyorsult daganatképződést eredményeznek, ami korábbi életkorban kialakuló, rosszabb prognózisú és kedvezőtlenebb klinikopatológiai jellemzőkkel járó, agresszív prosztatadaganatok kialakulásához vezet (10–12).

A *BRCA*-mutációk – melyek a metasztatikus prosztatadaganatok 10–12%-ában vannak jelen – eredetük szerint két csoportba oszthatók. A csírasejtes (örökletes) mutációkat minden testi sejt tartalmazza, és így bármilyen, normál testi sejteket tartalmazó mintából (a gyakorlatban általában nyálmintából vagy vérből) kimutathatók. Ezzel szemben a szomatikus mutációk újonnan alakulnak ki a daganatsejtekben, és nem örökíthetők tovább, kimutatásukhoz daganatminta szükséges, amely származhat az elsődleges tumorból (biopszia, prosztatareszekátum, radikális prosztatektómia), áttétből vagy vérből (keringő tumorsejtek, keringő tumor-DNS). Mivel

a prosztatákban előforduló *BRCA*-eltérések mind csírasejtes (minden testi sejtben jelen lévő), mind pedig szomatikus (csak a daganatsejtekben jelen lévő) formában közel hasonló arányban fordulnak elő, ezért minden esetben érdemes a vizsgálatot a tumorszövetből elvégezni, hiszen ez mindkét forma kimutatását lehetővé teszi. Szövetben talált mutáció esetén érdemes a vizsgálatot genetikai tanácsadást követően normál szövetből (vér, szájnyalvakahártya) is elvégezni a csírasejtes eredet tisztázására. Amennyiben a csírasejtes eredet igazolódik, a hozzátartozók vizsgálata is szükséges, hiszen az ő pozitivitásuk esetén különböző daganatokra történő szűrés (korai, tünetmentes állapotban történő diagnózis) válik lehetővé, ami az érintettek prognózisát nagyban javíthatja, de célzott prevenció keresztül akár a daganat kialakulását is segíthet megelőzni (1. ábra).

Bár a prosztaták esetében jelenlegi ismereteink szerint a *BRCA2* gén kimutatásának van a legnagyobb jelentősége, azonban más, ugyancsak a homológ rekombináns hibajavításban (HRR) részt vevő gének, a *BRCA1*, *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCI*, *RAD51C*, *RAD51D* és *RAD54L* hasonló hatásúak lehetnek. Továbbá, az újabb eredmények szerint, nem pusztán a géneket érintő mutációkat, hanem inkább a HRR alulműködése következtében kialakuló mutációs mintázatot érdemes kimutatni (13). Az ún. homológ rekombináns repair deficiencia pontszám (HRD score) jó korrelációt mutat a *BRCA*-mutációk jelenlétével, ugyanakkor esetenként magas lehet olyan betegekben, akikben nem található HRR-génelterés, és ritkán az is előfordul, hogy egy *BRCA*-mutáció ellenére a HRD-pontszám alacsony (14). Ez magyarázatot adhat arra a megfigyelésre, hogy a *BRCA* és más HRR-gének eltérései miért nem korrelálnak minden esetben a PARP-inhibitorok hatékonyságával.

A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata daganatokban az utóbbi évek kutatási eredményei bizonyították a PARP-gátló kezelések hatékonyságát a *BRCA*-pozitív betegek csoportjában. A 2020-ban publikált PROfound vizsgálatban az olaparib javította a *BRCA*-pozitív betegek progressziómentes és teljes túlélését, ezért mind az Egyesült Államokban (FDA), mind Európában (EMA) engedélyezték a szer használatát mCRPC-s betegek számára újgenerációs androgénreceptor-gátló kezelést követően (1, 2). Számos egyéb PARP-gátló kezelés jelenleg klinikai vizsgálat alatt áll (niraparib, talazoparib), valamint a rukaparibot az FDA engedélyezte az egykarú TRITON2 vizsgálat eredményei alapján (3). Az utóbbi egy évben számos publikáció jelent meg az újgenerációs antiandrogének és PARP-gátlók hatékonyságával kapcsolatban. A PROpel vizsgálatban az abirateron és olaparib első vonalban alkalmazott kombinációja javította a progressziómentes túlélést a molekulárisan szelektálatlan betegcsoportban *BRCA* és más HRR-gének mutációinak jelenlététől függetlenül, ezért az EMA engedélyezte használatát ezen betegcsoportban. Fontos megjegyezni, hogy teljes túlélésre vonatkozó adatok jelenleg még nem állnak rendelkezésre, ezért a genetikai vizsgálat elvégzése nélküli

alkalmazásra ugyan van lehetőség, annak túlélésre gyakorolt kedvező hatása még nem teljesen alátámasztott. Továbbá, ugyanebben a klinikai vizsgálatban elvégzett retrospektív molekuláris alcsoport-elemzés alapján elmondható, hogy legjobban a HRR-mutáció-pozitív betegeknek használnak az első vonalbeli kombináció.

Általánosságban, több daganatféleség esetében is ismert, hogy *BRCA*-eltérések jelenléte a platinavegyületek iránt mutatott fokozott érzékenységgel jár együtt. Prostatá-adenokarcinómák esetében a platinakezelést ritkábban és inkább a terápiás szekvencia végén alkalmazzák. Retrospektív vizsgálatok és esettanulmányok azonban prosztatárakos betegek esetében is gyakran kivételesen erős terápiás választ írtak le *BRCA*-pozitív esetekben (12–17). Erre vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre prospektív adatok, azonban a jelenlegi EAU-irányelvek javasolják a platinakezelés megfontolását *BRCA*-eltéréseket hordozó metasztatikus prosztatárakokban akkor, ha a standard kezelési lehetőségek kimerültek (18).

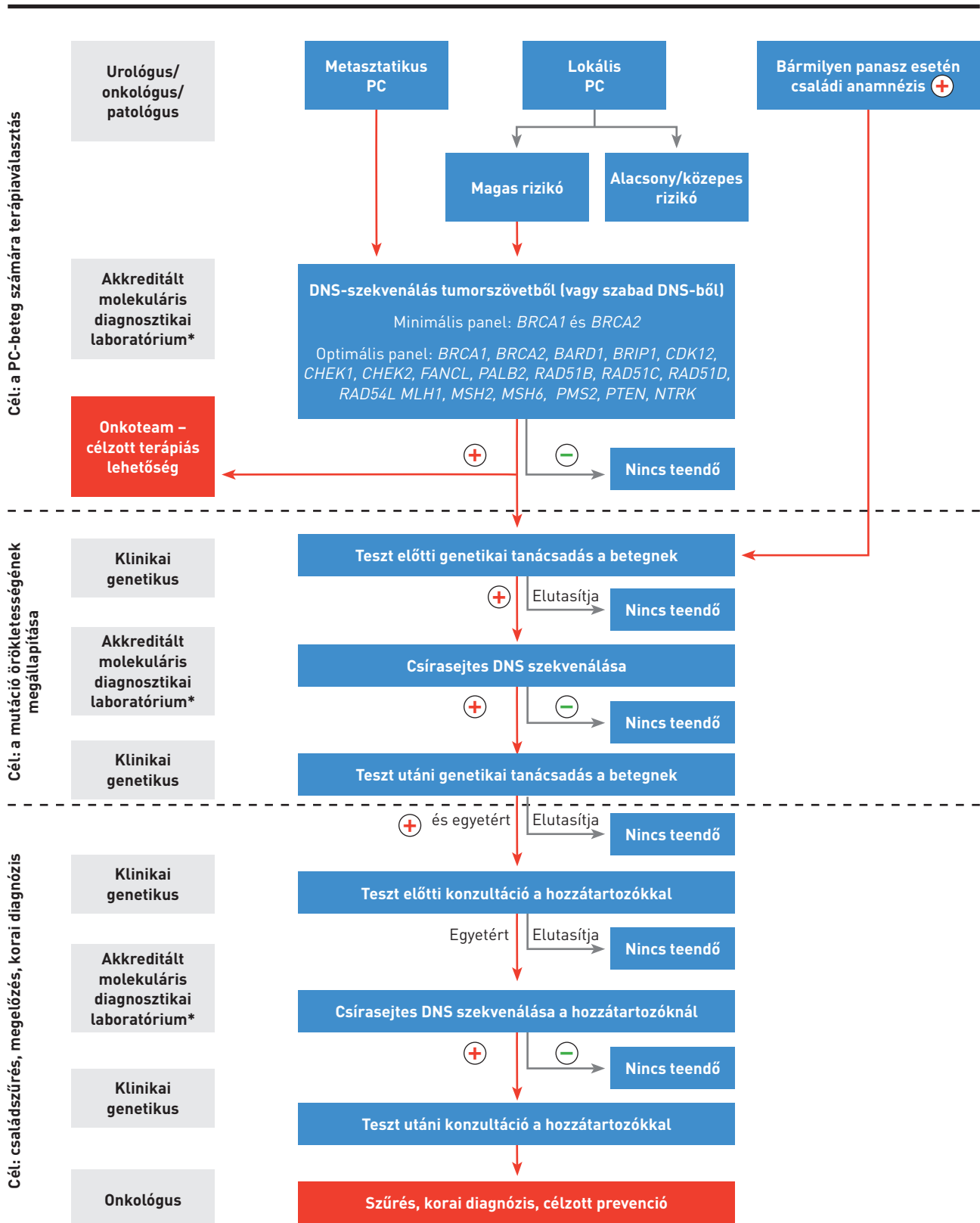
Összességében tehát elmondható, hogy a *BRCA*- (és HRR-) mutációra pozitív daganatok a prosztatárak egy korábban kialakuló és agresszív formáját alkotják, melynek hátterében felerészben örökletes mutációk állnak. A *BRCA*-eltérések jelenléte, a betegség prognózisán túl, annak terápiás érzékenységét is előre jelzi. Jelenleg célzott PARP-gátló kezelések a prosztatárak metasztatikus, kasztrációrezisztens eseteiben első vonalban abirateronnal kombinálva, másodvonaltól pedig monoterápiában alkalmazva érhetőek el.

TOVÁBBI TERÁPIÁS RELEVÁNCIÁJÚ GENETIKAI ELTÉRÉSEK PROSZTATARÁKBAN

A prosztatárak kezelésében új fejezetet nyitott a genetikai eltéréseken alapuló célzott terápiás szerek alkalmazása (19). Példaként említhetjük, hogy 2017-ben, első alkalommal kizárólag molekuláris jellemzők alapján, szövettantól és daganattípustól függetlenül, az FDA engedélyezte egy immunellenőrzőpont-gátló (IEG), a pembrolizumab alkalmazását. A pembrolizumab a mismatch repair (MMR) deficienciával vagy magas mikroszatellita-instabilitással (MSI) rendelkező metasztatikus daganatos betegek részére adható, függetlenül a primer daganat típusától (4, 20).

Az MMR-rendszer hibáit DNS- és fehérjeszinten is lehet detektálni. A DNS-szintű vizsgálatoknál a javítómechanizmus kiesése következtében felhalmozódó DNS-hibákat mutatjuk ki újgenerációs szekvenálás (NGS) vagy PCR-technika segítségével (az ún. mikroszatellita-vizsgálattal) (21, 22). A fehérjeszintű kimutatásra immunhisztokémia alkalmazható, melynek során többnyire paraffinba ágyazott tumorszövetekből készült metszeteken a négy MMR-fehérje (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) kimutatása történik. Amennyiben a fehérjék közül valamelyik elveszik, úgy MMR-deficiens daganatról beszélünk.

A 2015-ben publikált KEYNOTE-16 vizsgálatban a károsodott MMR-rendszer különböző típusú szolid metasztatikus daganattípusok esetében kedvező radiológiai válasszal és



1. ÁBRA. A prosztatatarák somatikus és csírasejtes genetikai vizsgálata onkológiai és családszűrés céljával. Az onkológiai céllal elvégzett somatikus DNS-szekvenálás esetén az adott beteg számára legmegfelelőbb terápia kiválasztása a cél (lásd az ábra felső harmadát), míg a genetikai tanácsadás keretében elvégzett csírasejtes DNS-szekvenálás során a beteg daganatának örökletes hátterét vizsgáljuk (lásd az ábra középső harmadát). A hozzátartozók ugyancsak genetikai tanácsadás során elvégzett csírasejtes DNS-vizsgálata során az érintettségük tisztázása a cél, szükség esetén korai diagnózis céljából elvégzett szűrés indikációjával (lásd az ábra alsó harmadát). *A molekuláris diagnosztikai leletek kiadása molekuláris genetikai diagnosztikai szakvizsgálathoz kötött

hosszabb progressziómentes túléléssel járt együtt a pembrolizumabbal kezelt betegeknek az ép MMR-rendszerrel rendelkező daganatos betegekhez képest [23]. További öt klinikai tanulmány alapján az FDA jóváhagyta a pembrolizumab tumorentitástól független (ún. tumoragnosztikus) alkalmazását MMR-deficiens vagy MSI magas státuszú, metasztatikus vagy nem reszekabilis szolid tumorban szenvedő betegek részére abban az esetben, ha nem létezik megfelelő kezelési alternatíva, vagy egy előző kezelésre a daganat már progrediált. 2020-ban az FDA kiterjesztette az indikációs kört szintén szövettantól függetlenül, magas mutációs terheléssel rendelkező daganatokra (TMB-H), a határértéket ≥ 10 mutáció/1 millió bázispárnál húzták meg [24]. 2021-ben egy további IEG-t, a dosztarlimabot is engedélyezték hasonló indikációs körrel. A károsodott MMR/MSI állapot gyakorisága prosztatákban 3–5% közé tehető [25, 26].

A fenti klinikai vizsgálatokban csak kisszámú prosztatadaganatos beteg vett részt, ezért fontosak azok a retrospektív vizsgálatok, melyek a pembrolizumab prosztatákban történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatokat írták le. 2019-ben Antonarakis és mtsai. retrospektív tanulmánya szerint négy kezelt mCRPC-esetből két betegnél 50%-nál nagyobb PSA-csökkenést (PSA₅₀) eredményezett az IEG-kezelés [27]. További két retrospektív tanulmány is pozitív eredményekről számolt be. Mindkét tanulmányban a kezelt betegek kb. 55%-ánál lehetett pembrolizumab alkalmazásával PSA₅₀-választ elérni, ami radiológiai válasszal is párosult [28, 29]. Senna és mtsai. multicentrikus kohorszvizsgálata 19, pembrolizumabbal kezelt prosztatadaganatos páciens esetét összesítette, a betegek 65%-ánál írt le PSA₅₀-választ, amely 24 hetes medián progressziómentes túléléssel párosult [30]. Összeségében tehát elmondható, hogy az MMR-deficiencia a prosztatadaganatosok 3–5%-ában mutatható ki, és ezen esetek közel 50–65%-a reagál a pembrolizumabkezelésre. Ezekben az esetekben azonban nem ritka, hogy a kezelés hosszú távon is hatékony.

A prosztaták kezelésében további, potenciális relevanciájú genetikai eltérések a neurotrofikus tropomiozinreceptor-kináz (*NTRK*) gének fúziói és a *PTEN*-mutáció [31, 32]. Az *NTRK* gének sejtmembránreceptorokat kódolnak, melyek intracelluláris jelátviteli útvonalakat aktiválnak [33]. Az *NTRK* gének átrendeződésének gyakorisága prosztatákban jóval 1% alatt alakul [34–36]. Az *NTRK* receptoroknak két szelektív gátlószere érhető el: a larotretinib és az entretinib [37]. Jelenleg azonban a teljes szakirodalomban mindössze egy *NTRK*-gátlóval kezelt prosztatárakos beteg esete ismert, mely alapján ez a kezelési opció valószínűleg csak ritkán lesz alkalmazható [38].

A *PTEN* tumorszuppresszor gén funkcióvesztő mutációja a prosztatákban igen gyakran, a metasztatikus esetek mintegy 40–50%-ánál fordul elő [5, 26, 39]. A *PTEN* funkcióvesztése esetén az AKT-jelátvitel felerősödik, ennek következtében az antiandrogén terápiára csökkent válaszreakció alakul ki [40]. Több klinikai tanulmány is vizsgálta az AKT kompetitív gátlószereinek, az ipataszertibnek a hatékonyságát önállóan vagy antiandrogén szerekkel kombinálva mCRPC-ben [41]. Egy fázis

II-es vizsgálat során az ipataszertib-abirateron kombinációs terápia az abirateron-monoterápiához képest szignifikáns módon meghosszabbította a radiológiai progressziótól mentes túlélést, mely hatás különösen a *PTEN* funkcióvesztő mutációját hordozó esetekben volt kifejezett [42]. Az ipataszertib-abirateron fázis III-as klinikai vizsgálata szintén a *PTEN*-mutáns csoportban mutatott klinikai hatékonyságot, mely csoport egyébként célzott kezelés nélkül kedvezőtlenebb prognózissal rendelkezik [5]. A fázis III-as vizsgálat teljes túlélést vizsgáló eredményeit jelenleg még nem publikálták, így használata még nem került be az aktuális ajánlásokba. A *PTEN*-mutáció vizsgálatán alapuló célzott AKT-gátlószert alkalmazása hatékony terápiás beavatkozás lehet a jövőben, kifejezetten a nagyarányú genetikailag is érintett betegpopuláció miatt.

GENETIKAI TANÁCSADÁS – KINEK, MIKOR?

A genetikai tanácsadás – az örökletesség kérdését vizsgáló (csírasejtes, tehát normál testi sejtekből történő) genetikai tesztek előtt és után – törvény által előírt módon, klinikai genetikus szakorvossal történő konzultáció. A genetikai tanácsadás lehetőséget teremt az anamnézis (benne a családi anamnézis) felvételére és korábbi leletek áttekintésére, a genetikai teszt indikációjának felállítására, a teszt kérésére a laboratórium irányába, az elkészült lelet értelmezésére a páciens és az orvoskollégák számára. Pozitív eredmény esetén további gondozási terv kidolgozására, beleértve a hozzátartozók esetleges vizsgálatát is, illetve bármely, az eredménnyel kapcsolatos kérdés megbeszélését.

A konzultáció során fontos a saját véleményétől mentes, őszinte, kétirányú kommunikáció a pácienssel, amely elősegíti, hogy a szükséges információk birtokában a beteg tájékozott beleegyezést tudjon adni, értse a rendelkezésre álló lehetőségeket, és lehetőség szerint az esetlegesen érintett családtagjainak is tájékoztatást adhasson olyan szinten, hogy ők se essenek el a genetikai tanácsadás, genetikai diagnosztika lehetőségétől [39].

Az Európai Urológus Társaság 2023-as irányelvei az alábbi esetekben javasolják a *BRCA*-mutáció csírasejtes tesztelését: (1) metasztatikus prosztaták esetén, valamint (2) magas rizikójú, szervre lokalizált daganat esetén, amennyiben a családban előfordult már 60 év alatti életkorban diagnosztizált prosztaták. Ezenfelül olyan férfiaknál, akik nem szenvednek prosztatadaganatban, ám (3) több családtagjuknál előfordult már prosztaták 60 év alatti életkorban, vagy (4) a családban ismert magas rizikójú csírasejtes mutáció, vagy (5) több daganatos megbetegedés fordult elő azonos családfaágon.

Az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) irányelvei a fenti tesztindikációkat az első, másod- vagy harmadfokú rokonságba tartozó, 50 év alatti életkorban előforduló emlő-, vastagbél-, endometriumdaganatokkal, valamint bármely életkorban előforduló férfiemiő-, ovárium- és exokrin hasnyálmirigy-daganatokkal egészítik ki. Fontos megemlíteni, hogy az amerikai irányelvek az átmeneti rizikócsoportba tartozó prosztatadaganatos betegnél kribri-

form vagy intraduktális szövettani típusok esetén is javasolja a *BRCA* csírasejtes tesztelését. A mutáció szomatikus tesztelését metasztatikus prosztata daganatok esetén javasolják. Csírasejtes mutáció megléte esetén, amennyiben a beteg nem szenved prosztatarákban, tekintettel ezen daganatok agresszivitására, a prosztatarák szűrését korábban, már 40 éves kortól kezdődően javasolt megkezdeni.

A mutációk kimutatására leggyakrabban alkalmazott technika az újgenerációs panelszekvenálás (NGS), melynek elvégzése során az általános onkológiai, esetleg prosztatarákra specifikus paneleket, vagy általában az örökletes tumorszindrómák génjeit tartalmazó paneleket alkalmazzuk, amelyek lehetővé teszik, hogy a klinikai szempontból fontos gének genetikai vizsgálata egy lépésben megtörténhessen. Az ennél is tágabb teljesexom-szekvenálás (WES) vagy teljesgenom-szekvenálás (WGS) kutatási lehetőségként új genetikai összefüggések leírását is lehetővé teszi. Az újgenerációs szekvenálás laboratóriumi részét bioinformatikai elemzés követi, majd a biológus, molekuláris genetikus és klinikai genetikus értékeli a kapott eredményeket klinikai szempontból.

Örökletes patogén eltérés esetén az eredményre klinikai döntések (pl. prevenció s terv), illetve családszűrés alapozható (pl. gyermekek, testvér vizsgálata). Tünetmentes gyermekek tumorszindróma irányú vizsgálata 18 éves koruk előtt nem szükséges, mivel ilyen fiatal korban prosztatarák még nem várható ilyen vonatkozású patogén variáns esetén sem. A gyermekek személyiségi jogához tartozik, hogy 18 éves koruk után saját döntés alapján élnek-e a genetikai diagnosztika lehetőségével. Az eredménynek a prevenció s, illetve családszűrés i vonatkozá s on túl akár aktív tumor onkológiai kezelését befolyásoló hatása is lehet [43].

KÖVETKEZTETÉSEK

A genetikai vizsgálatok a közelmúltban megjelentek az uroonkológia területén, és felhasználásuk egyre inkább bővül. A prosztatarák esetében a *BRCA1* és a *BRCA2* gének (és lehetőség szerint a többi HRR-gén) vizsgálata a legfontosabb, elsősorban a PARP-gátló szerek alkalmazása, de a platinakezelés indikációja szempontjából is. Amennyiben lehetőség van

rá, akkor a ritkábban érintett MMR-gének (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* és *PMS2*) vizsgálata is indokolt lehet egy esetleges immunellenőrzőpont-gátló terápia (pembrolizumab) alkalmazására tekintettel. Továbbá, a jövőben a *PTEN* eltéréseinek vizsgálata is fontossá válhat. A DNS-szekvenálást legkésőbb a metasztatikus prosztata daganat megjelenésekor érdemes elvégezni, de egyes irányelvek a magas rizikójú lokális prosztatarák esetében is ajánlják. A vizsgálatokra az elérhető legfrissebb tumorszövet a legalkalmasabb. Ha erre nincs lehetőség, akkor szóba jöhet friss biopszia vagy a vérben keringő DNS vizsgálata is. Az eredmények megfelelő minőségű interpretálása, különösen a sok gént tartalmazó panelek esetén, komplex feladat lehet, amely leghatékonyabb módon olyan interdiszciplináris onkoteam keretében biztosítható, melynek molekuláris biológiai és módszertani ismeretekkel rendelkező szakemberek is tagjai. Patogén eltérés (mutáció) jelenléte esetén érdemes az eredményeket klinikai genetikusnak is megmutatni, aki megítéli, hogy az adott személy esetében normál szövetből csírasejtes DNS szekvenálásának elvégzése indokolt-e. Ha indokolt, akkor genetikai tanácsadás keretében – informált módon történő beleegyezés esetén – normál mintából (pl. vér, szájnyálkahártya-kaparék) történő DNS-szekvenálás dönti el, hogy az adott eltérés csírasejtes és így potenciálisan örökölődő-e. Ha igen, akkor felmerül a hozzátartozók csírasejtes DNS-ének szekvenálása is, melynek pozitív eredménye esetén a szűrővizsgálatokon történő részvétel és a célzott prevenció is ajánlott. A genetikai tanácsadás alapján indikált csírasejtes vizsgálat továbbá minden olyan daganatos és más urológiai betegségben szenvedő beteg esetén indokolt lehet, ahol felmerül az örökletesség gyanúja.

A fent említett gének vizsgálata tehát lehetőséget nyújt a prosztatarákos betegek személyre szabott kezelési tervének kidolgozására, és egyúttal segíthet azonosítani a prosztata- és egyéb daganatok kialakulására nézve veszélyeztetett hozzátartozókat. Ez elősegítheti a genetikailag érintett családtagok körében a korai felismerést és a megelőző intézkedések meghozatalát (pl. életmódváltást), amelyek segítségével csökkenthető a daganat kialakulásának vagy progressziójának kockázata.

IRODALOM

1. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 382:2091–2102, 2020
2. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 383:2345–2357, 2020
3. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol* 38:3763–3772, 2020
4. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 25:3753–3758, 2019
5. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 398:131–142, 2021

6. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention. *Int J Mol Sci* 22:3753, 2021
7. Sipeky C, Talala KM, Tammela TLJ, et al. Prostate cancer risk prediction using a polygenic risk score. *Sci Rep* 10:17075, 2020
8. Tímár J. Molecular pathology of prostate cancer. *Magy Onkol* 63:5–9, 2019
9. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 461:1071–1078, 2009
10. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:1748–1757, 2013
11. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 79:880–895, 2019
12. Rajwa P, Quhal F, Pradere B, et al. Prostate cancer risk, screening and management in patients with germline *BRCA1/2* mutations. *Nat Rev Urol* 20:205–216, 2023

13. Sztupinszki Z, Dioso M, Krzystanek M, et al. Detection of molecular signatures of homologous recombination deficiency in prostate cancer with or without BRCA1/2 mutations. *Clin Cancer Res* 26:2673–2680, 2020
14. Lotan TL, Kaur HB, Salles DC et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. *Mod Pathol* 34:1185–1193, 2021
15. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 69:992–995, 2016
16. Zafeiriou Z, Bianchini D, Chandler R, et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol* 75:184–192, 2019
17. Nagy ND, Fazekas T, Baghy K, et al. A karboplatin-kemoterápia hatékonysága egy áttétes, kasztrációrezisztens, BRCA2-mutáció-pozitív prosztatarákos betegben. *Orv Hetil* 162:1004–1008, 2021
18. Schmid S, Omlin A, Higano C, et al. Activity of platinum-based chemotherapy in patients with advanced prostate cancer with and without DNA repair gene aberrations. *JAMA Netw Open* 3:e2021692, 2020
19. Iannantuono GM, Torino F, Rosenfeld R, et al. The role of histology-agnostic drugs in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci* 23:8535, 2022
20. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413, 2017
21. Pečina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, et al. Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *Front Mol Biosci* 7:122, 2020
22. Li K, Luo H, Huang L, et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 20:16, 2020
23. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509–2520, 2015
24. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 27:4685–4689, 2021
25. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol* 37:286–295, 2019
26. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161:1215–1228, 2015
27. Antonarakis ES, Shaikat F, Isaacsson Velho P, et al. Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations. *Eur Urol* 75:378–382, 2019
28. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 5:471–478, 2019
29. Graham LS, Montgomery B, Cheng HH, et al. Mismatch repair deficiency in metastatic prostate cancer: Response to PD-1 blockade and standard therapies. *PLoS One* 15:e0233260, 2020
30. Sena LA, Fountain J, Isaacsson Velho P, et al. Tumor frameshift mutation proportion predicts response to immunotherapy in mismatch repair-deficient prostate cancer. *Oncologist* 26:e270–e278, 2021
31. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 1:e000023, 2016
32. Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE, et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 15:222–234, 2018
33. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 4:299–309, 2003
34. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15:731–747, 2018
35. Ling Q, Li B, Wu X, et al. The landscape of NTRK fusions in Chinese patients with solid tumor. *Ann Oncol* 29:viii22–viii23, 2018
36. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 5:69, 2019
37. Lassen U. How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open* 4(Suppl 2):e000612, 2019
38. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 21:531–540, 2020
39. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 18:11–22, 2010
40. Ferraldeschi R, Nava Rodrigues D, Riisnaes R, et al. PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol* 67:795–802, 2015
41. De Bono JS, De Giorgi U, Nava Rodrigues D, et al. Randomized phase II study evaluating Akt blockade with ipatasertib, in combination with abiraterone, in patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss. *Clin Cancer Res* 25:928–936, 2019
42. Yang M, Kim JW. Principles of genetic counseling in the era of next-generation sequencing. *Ann Lab Med* 38:291–295, 2018
43. Russo J, Giri VN. Germline testing and genetic counselling in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 19:331–343, 2022