

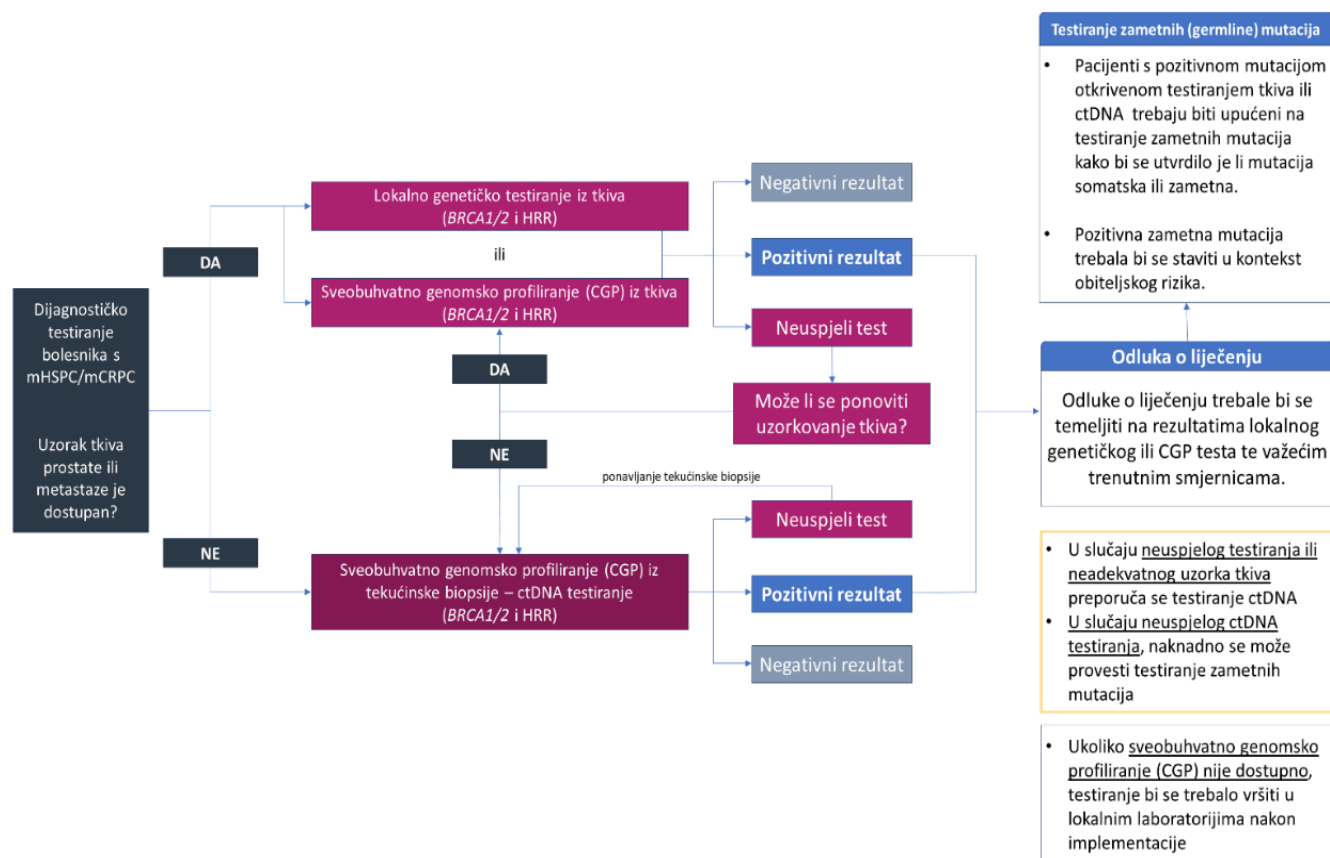
Protokol za genetičko testiranje *BRCA* gena u raku prostate

Autori*: Stela Bulimbašić, Snježana Dotlić, Maja Drežnjak Madunić, Marija Gamulin, Ana Fröbe, Željko Kaštelan, Sania Kuzmac, Tomislav Omrčen, Petar Suton, Igor Tomašković, Monika Ulamec, Katarina Vilović, Dag Zahirović

Predmet: Prijedlog za genetičko testiranje *BRCA* gena i drugih gena koji sudjeluju u homolognom rekombinacijskom popravku (HRR) kod bolesnika s metastatskim rakom prostate

Uvod

Prema posljednjim objavljenim podacima, godišnje se u Republici Hrvatskoj dijagnosticira oko 2400 novih slučajeva raka prostate (1). Prema stavu multidisciplinarnog tima, oko 300-400 bolesnika godišnje ima metastatski kastracijski rezistentni rak prostate (mCRPC), dok je dodatnih 300 bolesnika s metastatskom hormonski osjetljivom bolešću (mHSPC). Ukupno, oko 700-800 bolesnika godišnje bilo bi podobno za genetičko testiranje u bliskoj budućnosti.



Slika 1. Predloženi algoritam testiranja prema mišljenju multidisciplinarnog tima.

*autori su navedeni abecednim redom

Standardi testiranja

1. Tipovi uzoraka:

- Tkivo primarnog raka prostate ili metastaza fiksirana u formalinu, uklopljena u parafin (FFPE) ili svježe tkivo ili metastaza pohranjena u RNA later stabilizacijsku otopinu (2).
- Plazma za testiranje slobodne tumorske cirkulirajuće DNA (ctDNA) (3,4)
- Puna krv za testiranje zametne (germline) mutacije (3,5).

2. Prednosti i nedostaci:

- **Tkivo:** Otkriva somatske i nasljedne mutacije, međutim količina i kvaliteta DNA su varijabilne, a tumorsko tkivo metastaze ponekada teško dostupno biopsiji (3). Prema stavu multidisciplinarnog tima, preporuka je testirati tkivo do 3 godine starosti uz uvjet adekvatne pohrane tkiva.
- **Plazma:** Testiranje ctDNA minimalno je invazivno i ponovljivo te omogućava dobivanje informacija o bolesti u trenutnom vremenu. Količina ctDNA kod pojedinih bolesnika može biti niska, odnosno može polučiti lažno negativne rezultate (3,4,6). Testiranje ctDNA može poslužiti kao podrška i potvrda za primarni tumor.
- **Puna krv** Lako dostupan materijal s visokom količinom i dobrom kvalitetom DNA. Informacije dobivene testiranjem su visoko pouzdane, ali ne omogućavaju detekciju somatskih mutacija (3). Testiranje nasljednih mutacija propušta ~50% *BRCA*m u mCRPC (7,8).

Dostupnost genetičkog testiranja *BRCA* gena u raku prostate u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj dostupna su dva pristupa za genetičko testiranje:

- Sveobuhvatno genomsko profiliranje (Zavod za personaliziranu medicinu KBC Zagreb i platforma Foundation Medicine): Ova metoda omogućava detaljno analiziranje širokog spektra gena povezanih s rakom prostate, pružajući cjelovitu sliku genetičkih promjena prisutnih u tumoru (8).
- Lokalno ciljano genetičko testiranje^{**}: kroz ciljane manje panele relevantnih gena uključenih u homologni rekombinacijski popravak (HRR), na panelu koji sadrži *BRCA1* i *BRCA2* gene te ostale najvažnije gene uključene u HRR (popravak homolognom rekombinacijom) (9) koji je adekvatan i za nasljedne i za somatske mutacije.

^{**} Ciljano genetičko testiranje za mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* dostupno je u sljedećim ustanovama:

KBC Zagreb

Zavod za personaliziranu medicinu, Kišpatićeva 12, Zagreb
Zavod za patologiju, Laboratorij za molekularnu patologiju, Šalata 10, Zagreb

KBC Sestre milosrdnice, Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", Vinogradska 29, Zagreb

KBC Split, Odjel za molekularnu patologiju, Spinčićeva 1, Split

KBC Osijek, Klinički zavod za patologiju, Huttlerova 4, Osijek

Preporuka za testiranje uzoraka prema NCCN Guidelines®: Prostate Cancer, verzija - 1.2025.

Preporučuje se za testiranje metastatskog raka prostate dati prednost uzorku tkiva visceralne metastaze ili limfnog čvora pred primarnim tumorskim tkivom (9). Ako tkivo nije dostupno ili ne zadovoljava kriterije kvalitete za testiranje, preporuča se testirati ctDNA iz plazme, s uzetim uzorkom tijekom biokemijske ili radiološke progresije bolesti. U slučaju da su spomenuta testiranja neuspjela, može se provesti testiranje zametnih mutacija iz krvi. Prednost u testiranju trebao bi imati uzorak iz kasnije faze bolesti. Predloženi algoritam testiranja nalazi se na slici 1.

Predloženi panel gena za lokalne laboratorije

- Predlaže se uvođenje testiranja koje primarno analizira gene *BRCA1* i *BRCA2*, te ostale relevantne gene uključene u homologni rekombinacijski popravak (HRR) (9) koji je adekvatan i za nasljedne i za somatske mutacije.

Skupine bolesnika za testiranje biomarkera

- Svi bolesnici s metastatskim kastracijski-rezistentnim rakom prostate (mCRPC) te bolesnici u trenutku progresije iz nmCRPC ili mHSPC
- Svi bolesnici s metastatskim hormonski osjetljivim karcinomom (mHSPC) na triplet terapiji
- Lokalno uznapredovali, visokorizični bolesnici
- Po uspješnoj implementaciji navedenih skupina, razmotriti testiranje visokorizičnih članova obitelji bolesnika

Zaključak

Ovaj prijedlog dokumenta predstavlja okvir za uvođenje genetičkog testiranja *BRCA1* i *BRCA2* te drugih HRR gena kod bolesnika s metastatskim rakom prostate u Republici Hrvatskoj, s ciljem poboljšanja kliničkih ishoda kod bolesnika s metastatskim rakom prostate odabirom učinkovite terapije za svakog pojedinog bolesnika.

LITERATURA:

1. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/publikacije-odjel-za-maligne-bolesti/>.
2. Vandekerkhove G, Giri VN, Halabi S, McNair C, Hamade K, Bitting RL, i sur. Toward Informed Selection and Interpretation of Clinical Genomic Tests in Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2024 Mar;(8).
3. Cimadamore A, Cheng L, Massari F, Santoni M, Pepi L, Franzese C, i sur. Circulating Tumor DNA Testing for Homology Recombination Repair Genes in Prostate Cancer: From the Lab to the Clinic. *Int J Mol Sci.* 2021 May 24;22(11):5522.
4. Boerrigter E, Groen LN, Van Erp NP, Verhaegh GW, Schalken JA. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Feb 1;20(2):219–30.
5. Cheng J, Nonaka T, Wong DTW. Salivary Exosomes as Nanocarriers for Cancer Biomarker Delivery. *Materials.* 2019 Feb 21;12(4):654.
6. Chi KN, Barnicle A, Sibilla C, Lai Z, Corcoran C, Barrett JC, i sur. Detection of BRCA1 , BRCA2 , and ATM Alterations in Matched Tumor Tissue and Circulating Tumor DNA in Patients with Prostate Cancer Screened in PROfound. *Clinical Cancer Research.* 2023 Jan 4;29(1):81–91.
7. Gonzalez D, Mateo J, Stenzinger A, Rojo F, Shiller M, Wyatt AW, i sur. Practical considerations for optimising homologous recombination repair mutation testing in patients with metastatic prostate cancer. *J Pathol Clin Res.* 2021 Jul 25;7(4):311–25.
8. Zhu J, Tucker M, Marin D, Gupta RT, Healy P, Humeniuk M, i sur. Clinical utility of FoundationOne tissue molecular profiling in men with metastatic prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2019 Nov;37(11): 813.e1-813.e.
9. NCCN Guidelines®: Prostate Cancer, verzija - 1.2025., pristupljeno 10. prosinca 2024.