

射鵰英雄彈無虛發

PRECISION MEDICINE IN PROSTATE CANCER

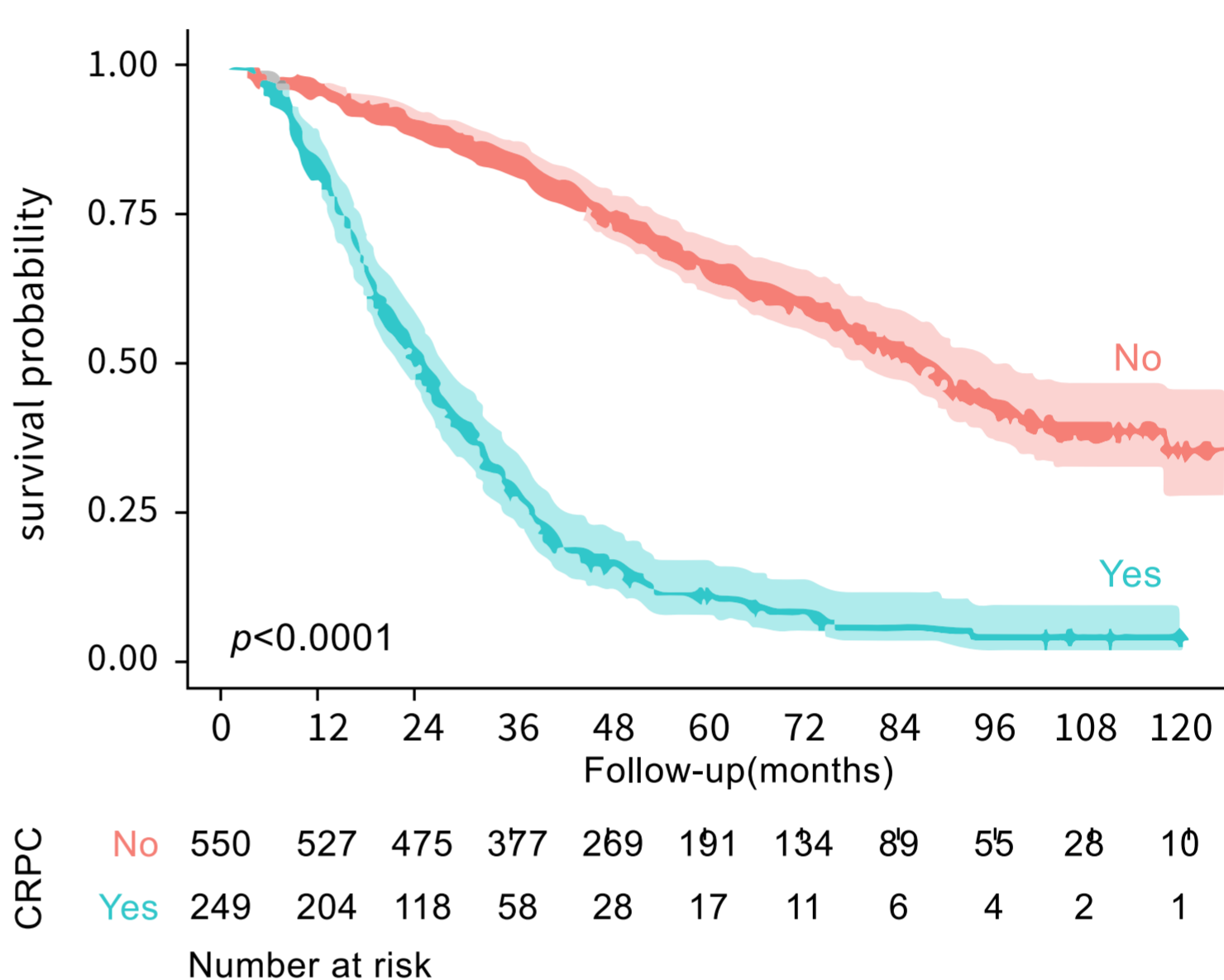
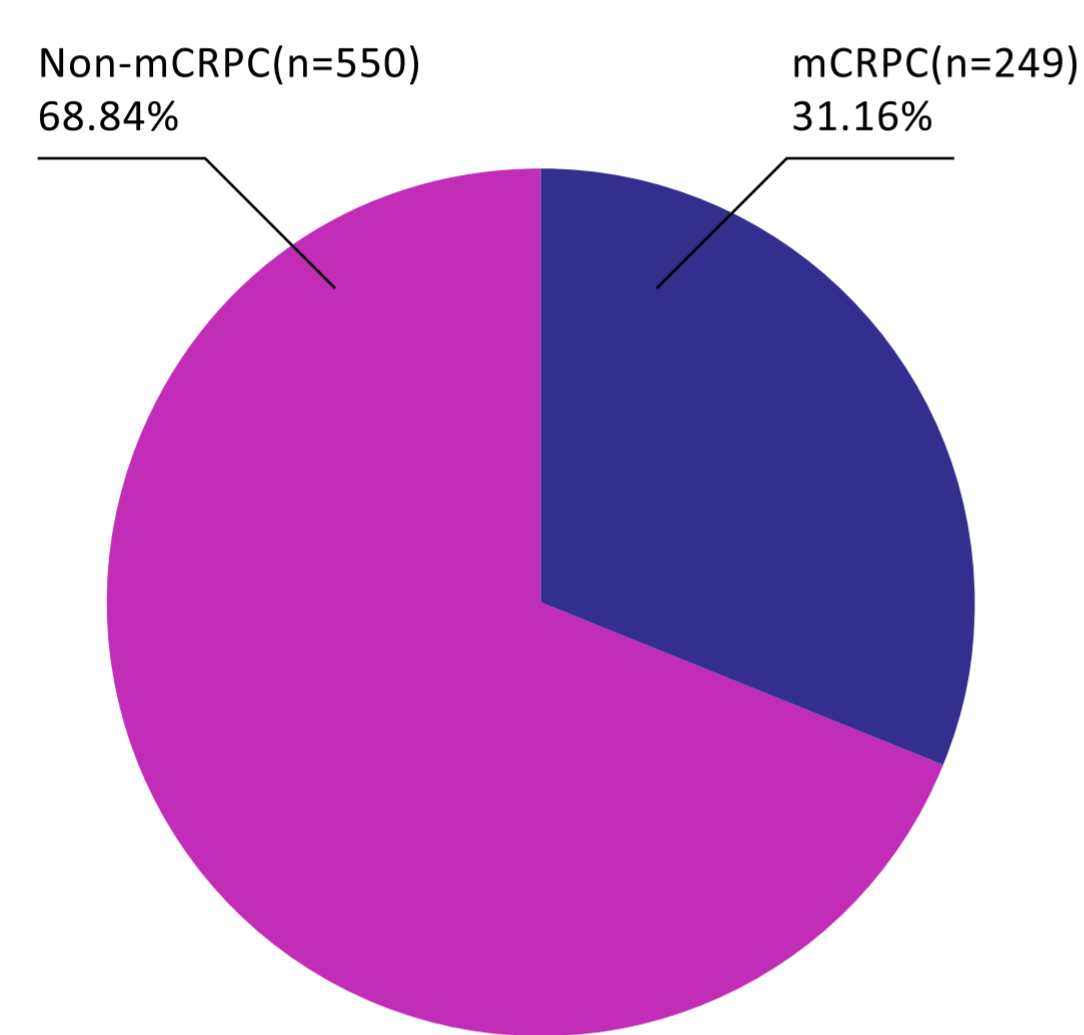


Deep perspective of precision medicine in prostate cancer

諮詢醫師：林口長庚紀念醫院腫瘤科 蘇柏榮 醫師

精準醫療是針對特定個體的治療方式，除主訴及常規理學檢查等之外，納入特定生物標記(Biomarker)檢測結果作為考量，針對該個體採取的最適化治療方針。攝護腺癌傳統主要以ADT去勢治療，或Docetaxel等化學治療或是新一代荷爾蒙治療藥物作為治療選擇，對於多數的患者有很好的治療效果¹⁻¹⁵，因此過去多認為攝護腺癌的治療選擇是屬於來者不拒(all comer)的形式。

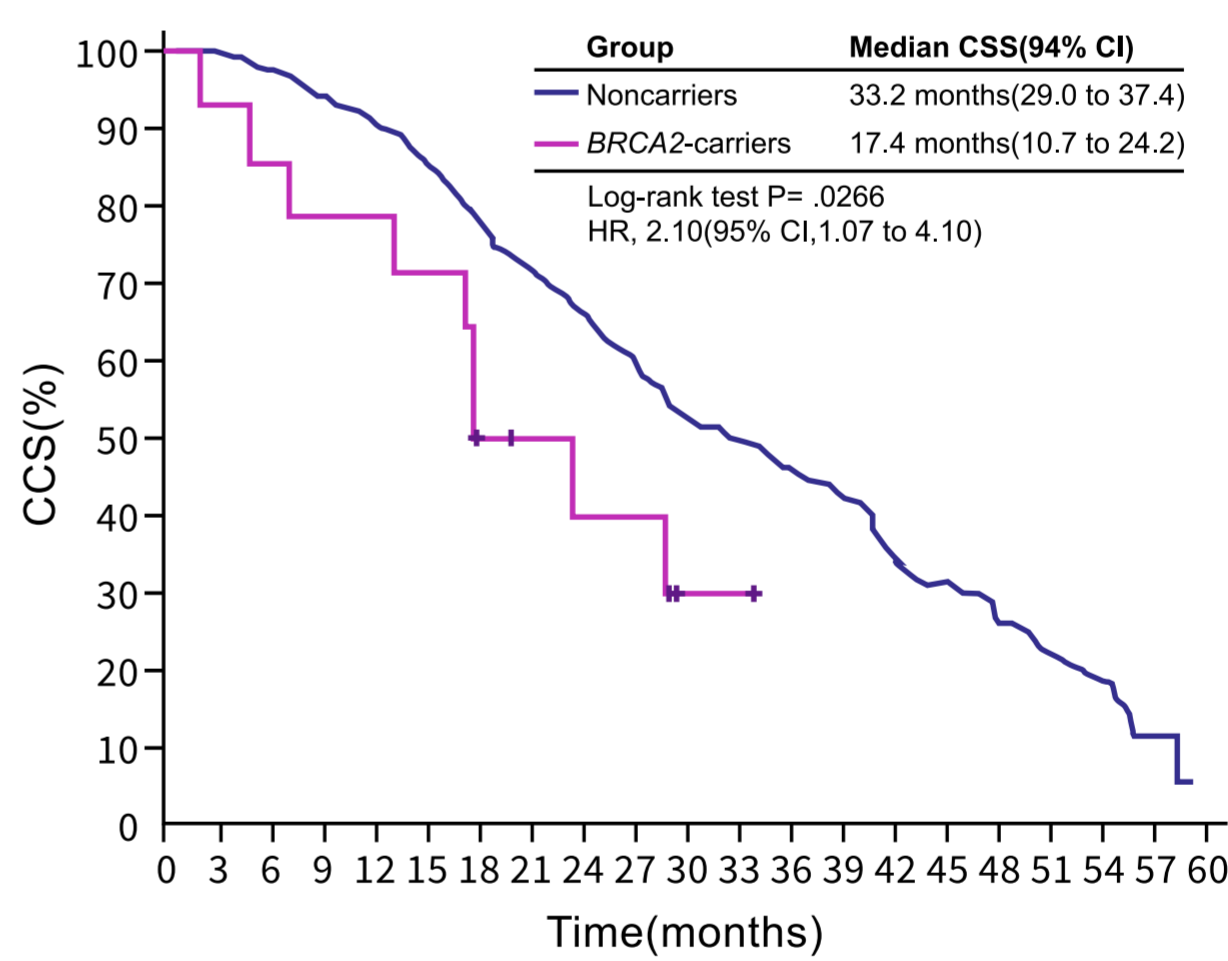
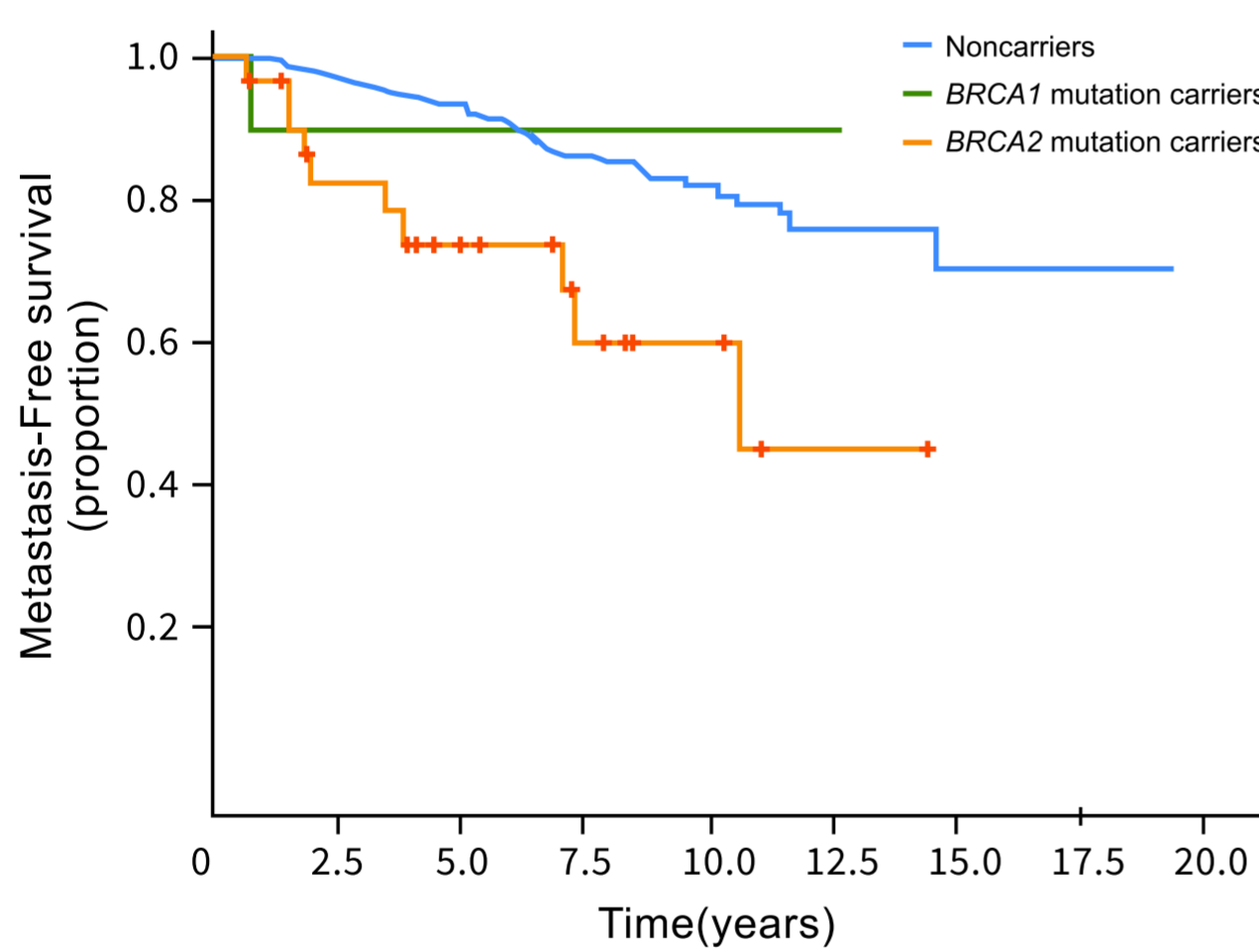
攝護腺癌患者存活期差異達四倍的關鍵與同源重組修復機制缺損有關



圖說：(左)Disease status of mPC patients in 1 year after ADT (右)Kaplan-Meier curve of overall survival for progress from mHSPC to mCRPC in 1 year or not

過去幾年同源重組修復(homologous recombination repair, HRR)機制缺損的發現，顯示出該機制對於攝護腺癌在overall survival上的影響[gBRCAm vs gBRCA wt具較短的median survival time (2.1 years, 95% CI = 1.4 to 3.6 years, versus 12.4 years, 95% CI = 9.9 to 19.7 years)]¹⁶⁻¹⁷，以及該機制對於荷爾蒙治療效果的影

響，亦是攝護腺癌治療的一大突破¹⁸⁻¹⁹。然而以實證醫學的角度，目前的臨床試驗結果與治療指引，PARPi僅限於有HRR缺損的mCRPC病人才可以使用。考量到PARPi顯著的治療效果，未來的使用時機應該要再往前線邁進，可幫助HRR缺損的患者，在mCSPC階段就開始使用作為合併治療，目前正有許多臨床試驗進行中。



圖說：從Castro等人先前的研究中可發現germline BRCA2突變的攝護腺癌患者MFS(Metastasis-Free Survival)較Non-carrier差，而PROREPAIR-B的研究結果更進一步證實germline BRCA2突變的mCRPC患者CSS(Cause-Specific Survival)顯著短於Non-carrier

及早進行基因檢測有助於最佳化攝護腺癌患者治療成效

這樣的考量主要是因過去臨床經驗，有些mCSPC病人接受ADT治療，即便加上Docetaxel或是新一代荷爾蒙治療等藥物，仍在治療後一年內的時間病情就進展到mCRPC。針對這群病情惡化快速的特殊病人，研究發現他們有較高比例具有HRR缺陷。因此，若能在轉移或復發的攝護腺癌病人提早進行HRR檢測，找出這群預後不良的病人並在適當時機加上PARPi治療，將有助於提升病人的治療成效及延長疾病惡化的時間。有關PARPi的提前治療的研究目前仍進行當中，相信未來幾年新的證據可以告訴我們，早期進行基因檢測並使用藥物，對攝護腺癌病人的相關治療成效。

最後，基因檢測的時間點除了考量疾病進程外，檢體的取得亦是十分值得思考的議題。由於大多數病人在進行ADT治療後攝護腺癌病灶處會明顯縮小，並且約莫八成攝護腺癌轉移病人以骨轉移為主，骨頭的切片與檢體的處理有較高的風險與困難度，造成後續病況惡化後要進行切片的難度提高。但若取用攝護腺癌初期診斷時所採集的檢體進行基因檢測，由於檢體保存時間已久，檢測的準確度與敏感性都會下降，若檢測不準確時，反而可能讓病人喪失接受治療的機會。考量上述檢體的因素，未來可能可以考慮提早進行基因檢測，這些議題都是在精準醫療時代治療攝護腺癌所需要努力的方向。

Reference:
1.Penson & Albertson. Metastasis of Prostate Cancer. pp 5-19 Metastasis of Prostate Cancer
2.McNamara M et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2018) 21:306-318
3.Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018;378:1408-1418
4.Fang M, et al. Prostate Cancer. 2017;2017:8560827
5.Barayan GA, et al. BJU Int. 2014;114:E99-E104
6.Tourinho-Barbosa R, et al. Int Braz J Urol. 2018;44:14-215
7.CARRIE C, et al. Lancet Oncol, 2016;17:747-756
8.NUBEQA Prescribing Information (Accessed Sep 2020)
9.Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018; 378:2465-2474
10.Sweeney CJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:737-746

11.Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352-360
12.Oudard S, et al. J Clin Oncol. 2017;35: 3189-3197
13.Morris MJ, et al. J Clin Oncol. 2017;34:Abstract 5075
14.Chowdhury S, et al. J Clin Oncol. 2017;35:Abstract 5028
15.Caffo O, et al. Eur Urol. 2015;68:147-153
16.Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2007;99(12):929-935. doi:10.1093/jnci/djm005
17.Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. Br J Cancer. 2008;99(2):371-374. doi:10.1038/sj.bjc.6604453
18.Castro E, et al. J Clin Oncol. 2013 May 10;31(14):1748-57.
19.Castro E, et al. J Clin Oncol. 2019 Feb 20;37(6):490-503.

