

射鵰英雄彈無虛發

PRECISION MEDICINE IN PROSTATE CANCER



Overview the clinical value of testing in prostate cancer

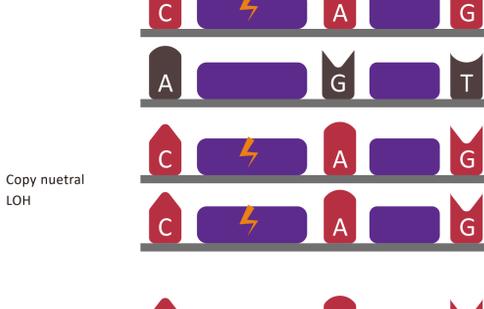
諮詢醫師：臺北榮民總醫院病理檢驗部 彭登瓊 醫師

根據2020全球癌症統計資料顯示，攝護腺癌為男性中第二常見的癌症，並且在男性癌症相關死因中排名第五。體細胞突變(somatic mutation)或生殖系突變(germline mutation)是導致攝護腺癌發生的重要關鍵因子。兩者差異在於生殖系突變，其變異會從親代遺傳給子代，在轉移性去勢抗性攝護腺癌(mCRPC)患者中，約有12%的病人屬於生殖系突變；而體細胞突變一般為後天發生，因此不具遺傳性。

在細胞週期中，當基因組DNA受到外源性環境因素或是內源性化學因素的持續損害時，會導致基因組的不穩定性(genomic instability)發生，除了會使細胞DNA

的完整性與功能性發生異常，當這些DNA的損傷無法正確修復時，細胞就會發生永久性的突變，而有演變成癌細胞的風險。

雖然一般基因變異大多為單核苷酸多型性(single-nucleotide polymorphism, SNP)，在成對染色體的基因組僅有單點變異時並不會表現，但若DNA無法正常修復進而發生雜合性丟失(Loss of heterozygosity, LOH)時，無論是錯誤複製變異DNA的copy neutral LOH，或是單股丟失所導致的copy loss LOH，都會使得單點變異發生表現，進而導致細胞癌化的發生。

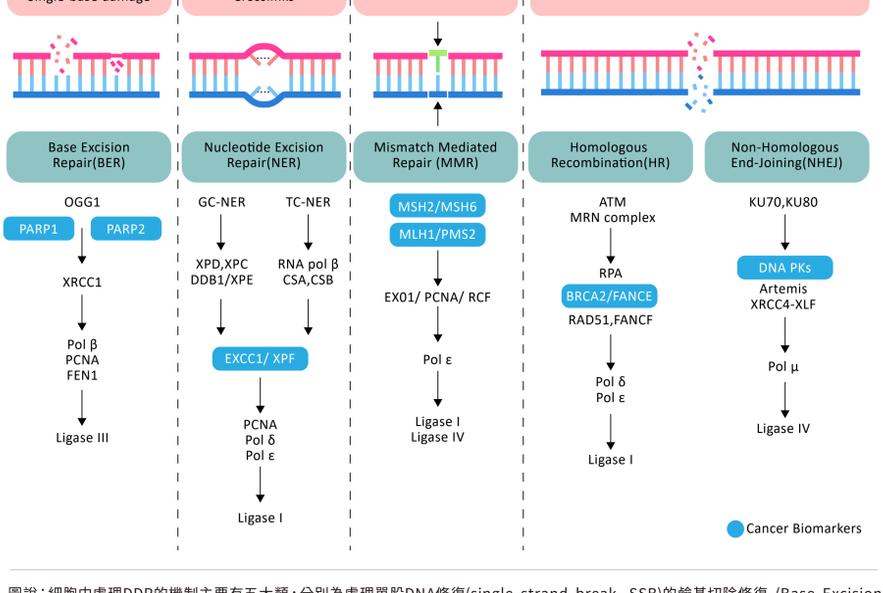


圖說：一般細胞DNA中僅有SNP時並突變基因不會有所表現，但當DNA發生缺損無法正常修復進而發生LOH時，會導致原先不表現的SNP異常表現。LOH根據類型可分為錯誤複製變異DNA的copy neutral LOH，或是單股丟失所導致的copy loss LOH。

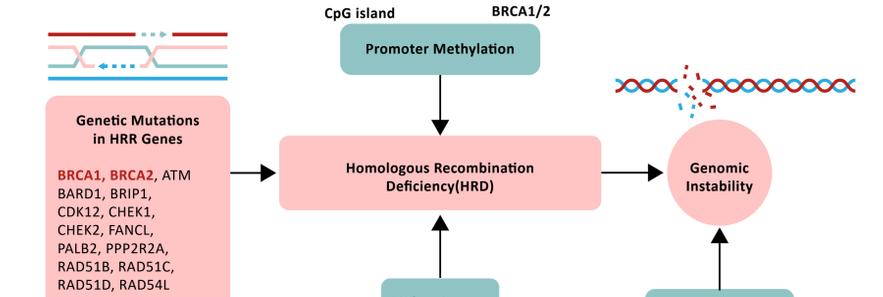
四分之一攝護腺癌患者有DNA損傷反應缺陷

為了處理DNA受損，細胞發展出各種不同的修復機制，一般通稱為DNA損傷反應(DNA damage response, DDR)。DDR中又可分為單股DNA斷裂(single strand break)以及雙股DNA斷裂(Double Strand Breaks, DSB)的兩大類修復機制。由於DSB對DNA傷害極大，若無法修復將會嚴重影響DNA的雙股螺旋結構並導致細胞凋亡，因此細胞中處理DSB的DDR機制尤其重要。

DNA雙股螺旋斷裂的修復主要可分為修復精準度很高



圖說：細胞中處理DDR的機制主要有五大類，分別為處理單股DNA修復(single strand break, SSB)的鹼基切除修復 (Base Excision Repair, BER)、核苷酸切除修復 (Nucleotide Excision Repair, NER)、錯誤配對修復 (Mismatch repair, MMR) 等機制，以及處理雙股DNA修復(Double Strand Breaks, DSB)的同源重組 (Homologous Recombination, HR)、非同源性末端接合 (Non-Homologous End Joining, NHEJ)



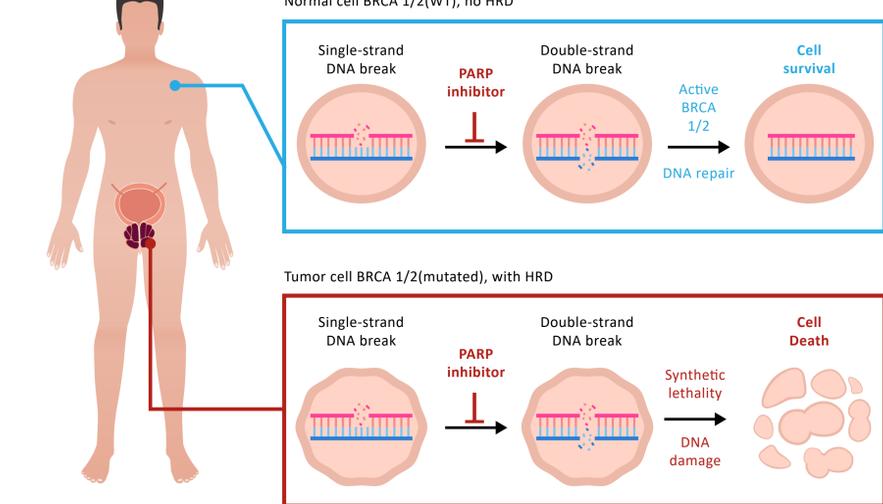
圖說：當細胞中與同源重組修復(Homologous Recombination Repair, HRR)有關的基因發生突變，進而發生HRD時，就可能出現基因組的不穩定性，最後轉化為癌變細胞。在癌症治療中常被提到的BRCA1/BRCA2，即為HRR的相關基因。

NCCN指引將PARP抑制劑作為帶有BRCA基因突變mCRPC患者的標靶治療

在此就需要討論到合成致死(Synthetic Lethality)，這是指兩個非致死基因同時被抑制時造成的細胞死亡的現象，其機轉即是應用到上述的DDR及HRD概念所發展出的癌症領域新治療模式，目前也被應用於帶有BRCA基因突變的mCRPC患者的治療當中。

聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(poly-ADP ribose polymerase, PARP)是細胞內負責SSB修復的DNA修復酶，

屬於人體細胞對DNA受損時的早期反應之一。當我們使用PARP抑制劑(PARP inhibitor, PARPi)時，會導致SSB修復過程中PARP與DNA repair complex無法解離，進而發生複製叉停滯(replication forks stalling)並導致DSB，這時就需要HR機制來進行DSB的修復。若病人為BRCA野生型(wild type)，因為其BRCA 1/2的功能正常，因此可以正常進行DNA的修復；但若是BRCA突變的病人，由於HRD的緣故而無法正常進行修復DSB，在DNA損傷累積的狀況下，最後發生合成致死現象導致細胞凋亡，因此PARPi可以用於針對BRCA基因突變的腫瘤進行治療。

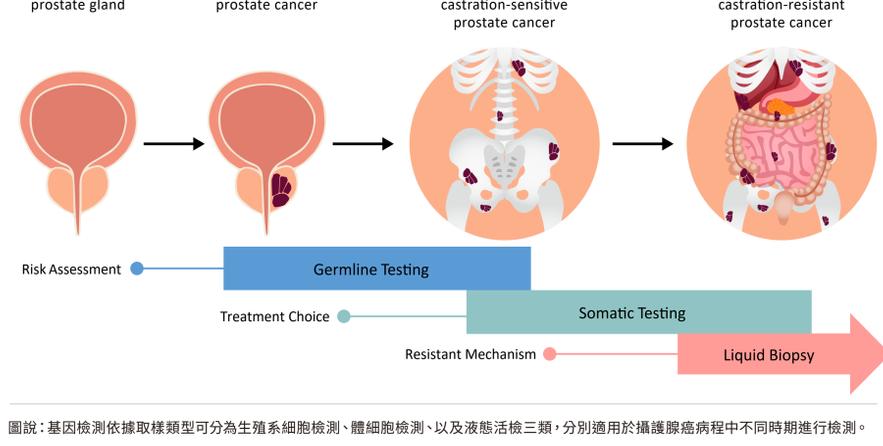


圖說：合成致死是指兩個非致死基因同時被抑制時造成的細胞死亡的現象，由於PARPi所導致的合成致死現象只會發生在BRCA突變的細胞上發生，因此可以作為BRCA基因突變相關腫瘤的標靶治療藥物。

在BRCA突變相關的HRD在mCRPC患者身上被發現，使得PARPi類藥品可透過合成致死的機轉作為標靶治療，因此NCCN治療指引也將基因檢測納入mCRPC患者的

治療建議。然而，根據攝護腺癌的病程不同，進行基因檢測所需取樣的細胞類型也有所差異。

不同的基因檢體取樣方式在攝護腺癌不同階段的評估目的



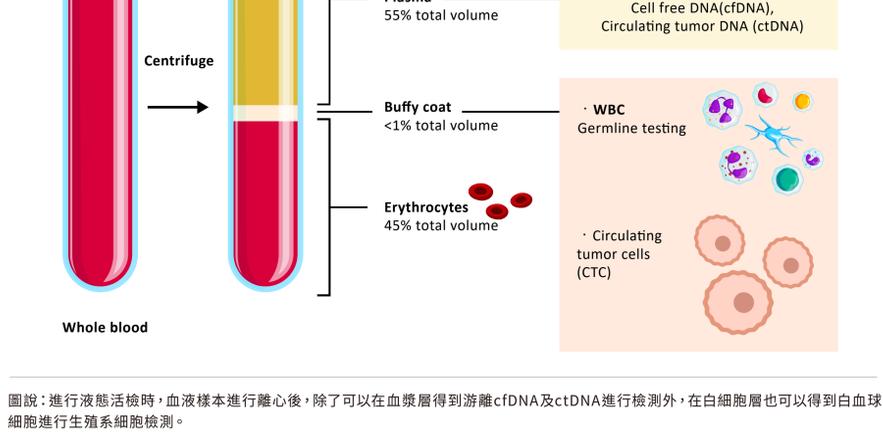
圖說：基因檢測依據取樣類型可分為生殖系細胞檢測、體細胞檢測、以及液態活檢三類，分別適用於攝護腺癌病程中不同時期進行檢測。

生殖系細胞的基因檢測較適用在發病初期，可用於疾病風險評估(risk assessment)之用，尤其是當病人為攝護腺癌的高風險族群、過去有家族病史、或是病人的腫瘤組織在病理學(pathology)分類上屬於前列腺管內腺癌(Intraductal Carcinoma of the Prostate, IDC-P)。

轉移後，用於判斷病人是否帶有符合PARPi使用的特定基因，以決定後續治療方式；液態活檢(liquid biopsy)則可在病人進展到mCRPC時進行檢驗，離心後血液樣本除了可以在血漿中蒐集到全身其他轉移腫瘤的游離DNA(cell free DNA, cfDNA)、循環腫瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)之外，中間的白細胞層(buffy coat)也能蒐集到白血球進行生殖系細胞檢測，可協助判別病人腫瘤細胞對藥物發生抗性的機轉(resistant mechanism)為何。

在目前NCCN guideline或是clinical trial還是以tissue sample為檢體首要選擇，若在tissue sample無法取得的情況下，ctDNA或是germline testing 為檢測替代方案。體細胞的基因檢測則較適用在攝護腺癌病人發生

Liquid biopsy including cell free DNA, circulating tumor cells, exosomes



圖說：進行液態活檢時，血液樣本進行離心後，除了可以在血漿層得到游離cfDNA及ctDNA進行檢測外，在白細胞層也可以得到白血球細胞進行生殖系細胞檢測。

總結來說，DDR在攝護腺癌的致病機轉上扮演者十分重要的角色，其中又以BRCA變異在現今臨牀的攝護腺癌治療上尤其重要，藉由不同取樣的分子醫學

檢測輔助，可以協助臨牀醫師進行疾病風險判斷、治療選擇，也具有發現腫瘤細胞抗藥機轉的潛力。