

射鵰英雄彈無虛發

PRECISION MEDICINE IN PROSTATE CANCER

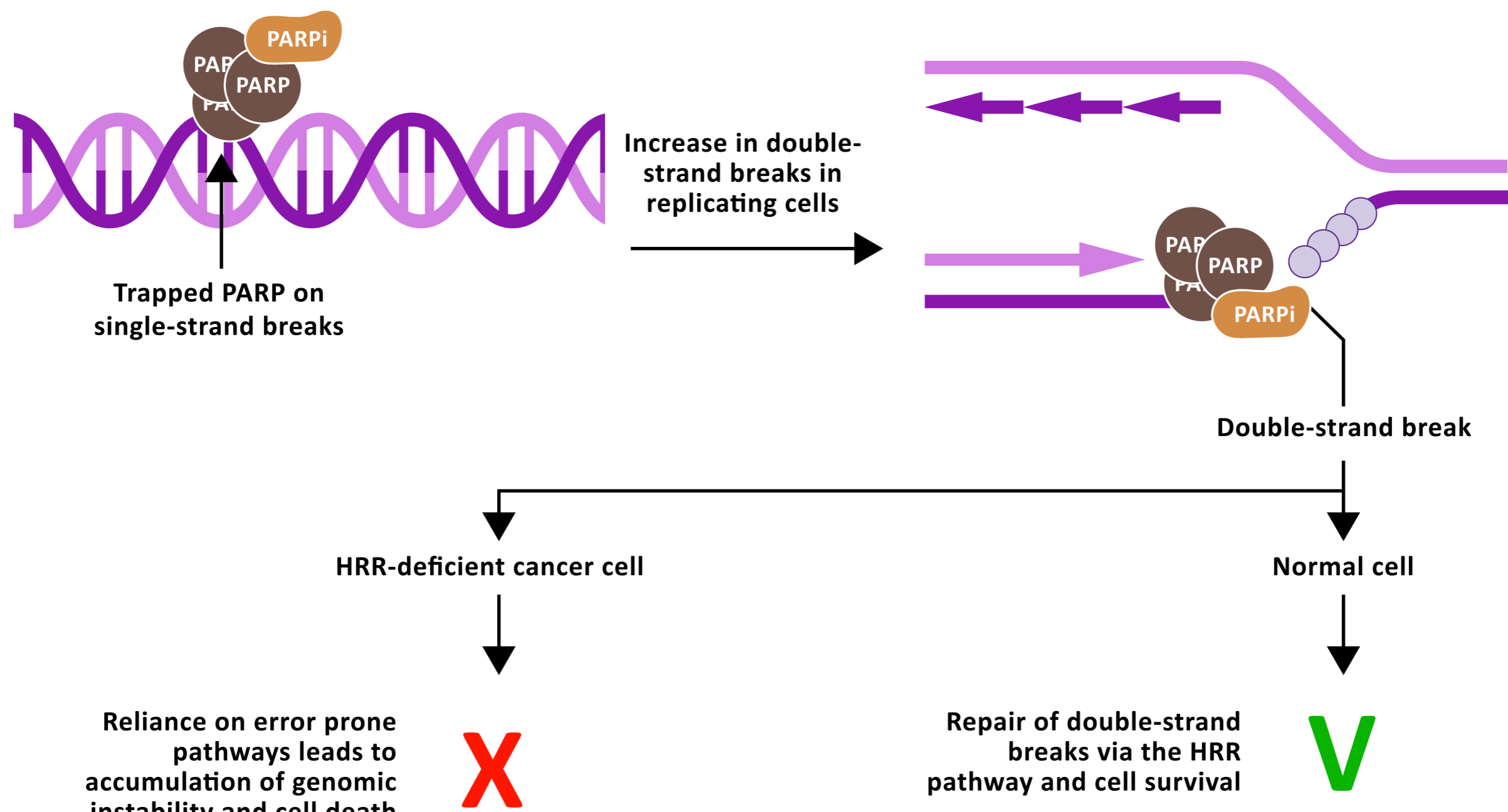


Overview the process of precision medicine in prostate cancer-Pathologist perspective

諮詢醫師：台灣病理學會 李宛珊 秘書長

攝護腺癌疾病發展速度及其預後受到許多臨床及生理因素影響。相較於其他癌症，大多數攝護腺病人在診斷後仍有很長的平均餘命及良好的預後，但仍有25%的病人在治療過程中會在一年內對荷爾蒙治療出現抗性，發展成轉移性去勢抗性攝護腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。自從同

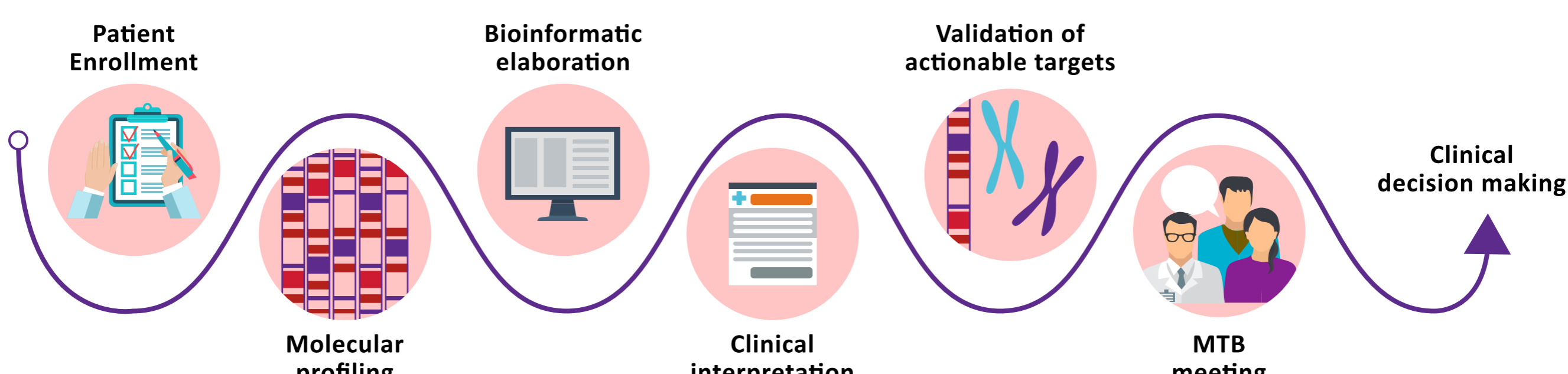
源重組修復(homologous recombination repair, HRR)機制缺損在mCRPC病人身上被發現後，近年來發展出PARPi (poly-ADP ribose polymerase inhibitors)類的藥物可作為標靶治療使用，為此類病人的後續治療帶來新的治療選擇¹。



圖說：PARPi在同源重組修復機制缺損的攝護腺癌細胞中的作用機制¹

由於標靶治療的出現，NCCN治療指引也將HRR相關的基因檢測納入mCRPC患者的治療建議，尤其是BRCA1、BRCA2以及ATM的變異與否和治療及後續預後相關，因

此，找出具有上述基因變異的mCRPC病人會決定其是否適合使用標靶藥物進行治療。



圖說：以精準醫療作為治療決策的操作流程²
MTB:molecular tumor board

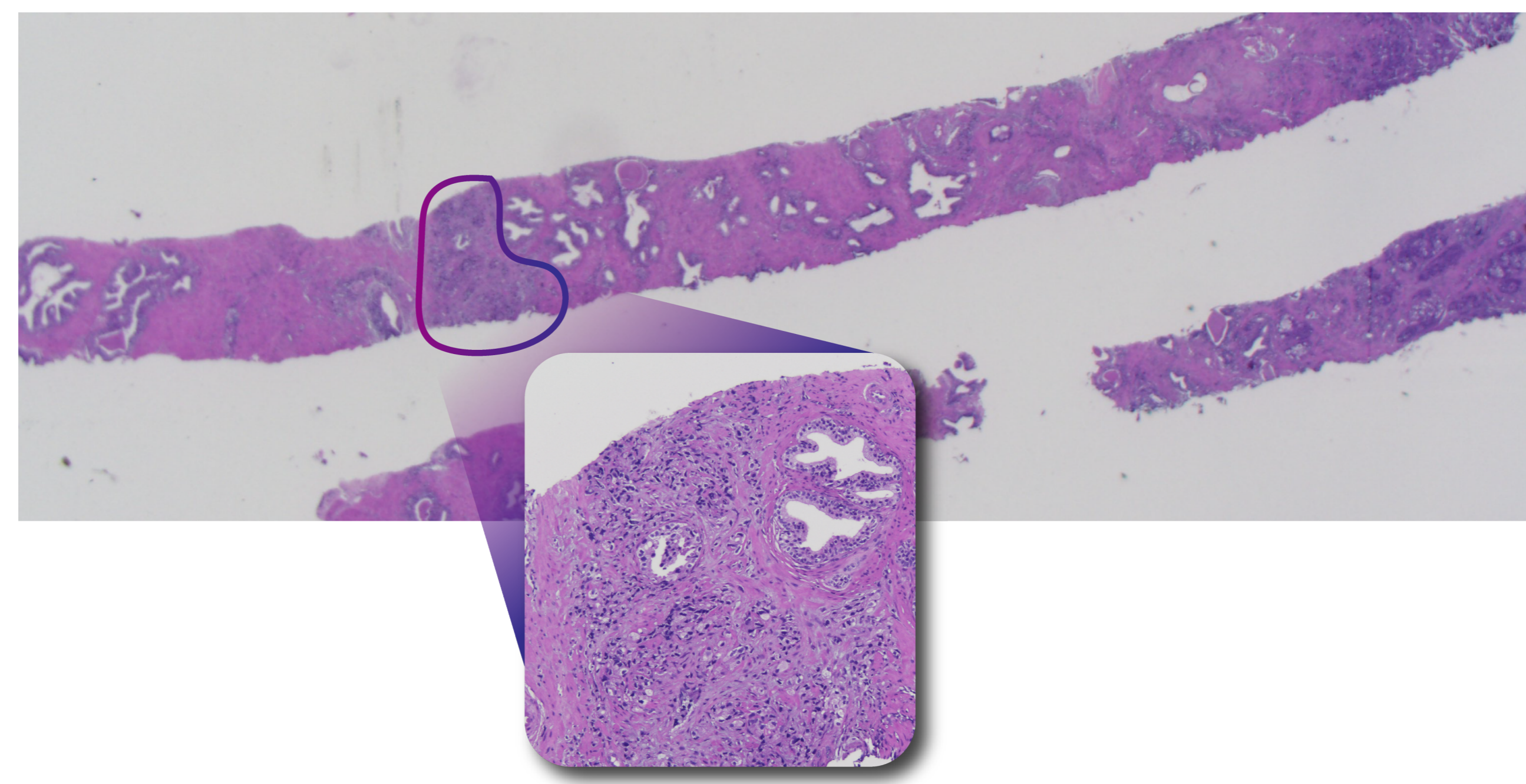
醫師應考慮組織檢體未來會進行基因檢測的可能性來進行處理

若要檢測腫瘤細胞變異，常見檢測來源為福馬林固定石蠟埋埋組織 (FFPE; Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded)。組織檢體的品質，會影響基因檢測結果是否準確。組織檢體的來源可為攝護腺切除術所切下的組織，或是病人就醫初期所取得的切片組織。但過去研究指出，mCRPC病人中約僅有10-15%的病人曾接受過攝護腺切除手術，因此目前臨床大多還是以切片組織為主要的檢測樣本來源。然而，基因檢測時機通常在病人發生轉移時，為了判斷病人是否適合使用藥物而進行檢驗，這時因距離診斷時的切片取樣時間已久，檢體的品質也會隨時間狀況變差，雖然研究顯示存放超過十年的檢體仍有五成機率可成功進行次世代基因定序(next generation sequencing, NGS)檢測，但若取得更新鮮檢體，其檢測成功率會更高。

為了提高基因檢測的準確率，建議臨床醫師採檢時應特別考慮到病人未來會需要使用切片檢體進行基因檢測的可能性，在取樣上盡可能確保取得足量的

腫瘤細胞，並且儘速固定至福馬林中。病理科在進行診斷及組織惡性程度判定時，也要盡量減少切片組織的使用，以確保往後基因檢測有足夠的樣本可以使用。腫瘤百分比是進行NGS分析關鍵因素，若整體腫瘤百分比不足，可巨觀刮取所需部位(Macrodissection)方式提升腫瘤百分比。

進行NGS檢測時，也要考慮不同的方法對於DNA樣本的需求量差異，例如擴增子 (amplicon-based) 方式NGS需要的DNA量大約10ng，但若是捕獲 (capture based) 方式NGS需要的量可能要30-200ng。產出正確報告另一個重要議題為序列深度(read depth)：每個編碼位置(coding region)需要有多少序列(reads)產出，才能提供足夠的資訊。理想情況下，captured-based NGS應以至少500個reads的平均覆蓋率為目標(在腫瘤含量高的情況下可以接受較小的覆蓋率)，亦即至少99%的編碼區域以>100x的速度被覆蓋。但不同實驗室、不同方法學、不同偵測目標(生殖系細胞或腫瘤細胞)其所需序列深度會不一樣，因此選擇一個制度完善有品質管檢測實驗室是很重要的。去年政府修正特管辦法實驗室開發檢測規定，規範實驗室品質認證與醫療機構應負的責任義務，藉以確保檢測品質、保障病人安全與權益。



圖說：整體腫瘤百分比可能過少無法進行檢測，但若經由macrodissection可大幅提升腫瘤比例，以進行後續檢測。

以循環腫瘤DNA來進行液態活檢是無法取得適當原發部位檢體的替代方案

是否使用轉移部位的組織進行基因檢測分析，也是另一個重要議題。過去PROfound study中發現原發組織以及轉移組織發生HRR的盛行率相當，並且其他研究也發現除了生殖系突變外，mCRPC病人發生BRCA1/BRCA2的體細胞突變也多在轉移前即發生，因此在檢測的選擇上並非一定要選用轉移部位組織來進行基因檢測。

除此之外，若要進行轉移組織的基因檢測時，由於攝護腺癌的轉移類型多為骨轉移，骨樣本的緩性和脫鈣處理難度較高，能取得的樣本量也較少，這些也都是臨床實務上需要考量的地方。若診斷時的切片組織、轉移組織、或是對已發生mCRPC的病人再次進行攝護腺切片檢查等狀況都無法進行時，蒐集血液中的循環腫瘤DNA (circulation tumor DNA, ctDNA)進行液態切片(liquid biopsy)也是可以考慮的替代選擇。ctDNA檢測可能會有Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) 問題，造血幹細胞可能因老化慢慢累積基因突變，這些突變可能在液態切片中被測出，但不一定跟腫瘤本身突變有關。研究顯示大約10%的晚期前列腺癌病人ctDNA檢測測到的DNA修復基因(最常見為ATM基因)變異，其實是CHIP干擾，因此判讀這些基因變異是否真的為腫瘤基因變異將是一大挑戰。

基因檢測報告需註明是否為PARPi使用相關的致病性基因變異

基因檢測的結果報告，需註明是否為PARPi使用相關的致病性或可能致病性(pathogenic or likely pathogenic)基因變異。其他不確定意義的變異(Variants of Uncertain Significance, VUS)，應與主分析報告分別呈現以避免混淆，並且載明目前尚未有明確證據證實這些基因與標靶治療使用的關聯性。

進行檢測前需告知病人可能為遺傳變異可能性

使用蠟塊組織進行檢測得出的變異可能為腫瘤細胞變異(somatic mutation)或生殖系細胞變異(germline mutation)，目前包括NCCN及ESMO指南都建議檢測前應告知患者腫瘤檢測有可能發現生殖系細胞變異可能性，需進行生殖系細胞檢測和遺傳諮詢。由於生殖系細胞檢測結果將會對患者及其家人產生重大影響，因此建議進行腫瘤檢測前的知情同意告知是很重要的課題。

總結來說，攝護腺癌病人的基因檢測需要包含病理科、泌尿科、腫瘤科、放射線科醫師，以及實驗室分析人員等進行跨科別的整合才得以順利進行，並且在診斷初期就要將未來進行基因檢測的可能性納入考量來安排檢驗與治療。正確且高品質的基因檢驗將有助於適合使用標靶治療的mCRPC病人盡早的接受治療。

Reference:
1. Gonzalez D. et al. *J Pathol Clin Res.* July 2021; 7: 311-325
2. Danesi R. et al. *ESMO Open.* 2021 Apr;6(2):100040.

3. Maha H. et al. *Clin Cancer Res.* 2022 Apr 14;28(8):1518-1530.
4. Kendal J. et al. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 1;7(1):107-110.