

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη (PCa) αντιπροσωπεύει τη δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια στον ανδρικό πληθυσμό, που χαρακτηρίζεται από υψηλό επίπεδο κλινικής μοριακής ετερογένειας¹. Ενώ ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αργή εξέλιξη της νόσου, άλλοι θα αναπτύξουν μια πιο επιθετική, μεταστατική μορφή της νόσου, γνωστή και ως metastatic Castration Resistant PCa (mCRPC)^{1,2}. Παρά τη σχετικά ευνοϊκή πρόγνωση για την εντοπισμένη νόσο, ο mCRPC σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, με πενταετή σχετική επιβίωση μόνο 30,2%³.

Σε αυτό το πλαίσιο, η αλληλούχηση επόμενης γενιάς (NGS) οδήγησε στην εύρεση των γενωμικών μεταλλαγών που συμβαίνει στον mCRPC και εν δυνάμει αποτελούν αξιοποιήσιμους θεραπευτικούς στόχους της νόσου⁴. Τέτοιες μεταλλαγές μπορούν να εντοπιστούν σε σωματικό ή κληρονομικό επίπεδο και εμπλέκουν μια ποικιλία μηχανισμών του κυτταρικού κύκλου, όπως ο μηχανισμός επιδιόρθωσης του DNA (Γονίδια Ομόλογου Ανασυνδυασμού- HRR genes- και Mismatch Repair Genes- MMR genes), καθώς και τα μονοπάτια του AR, mTOR/AKT/PI3K, PTEN, ERK/MEK/Raf/Ras και WNT^{5,6}.

Παρόλο που η ετερογένεια της νόσου καθιστά την αντιμετώπισή της αρκετά δύσκολη, ο πλήρης χαρακτηρισμός του γενωμικού προφίλ του κάθε ασθενούς μπορεί να δώσει εναλλακτικές επιλογές θεραπευτικών προσεγγίσεων.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο λεπτομερής χαρακτηρισμός του γενωμικού προφίλ των mCRPC ασθενών και η εκτίμηση της κλινικής χρησιμότητας του.

CONTACT

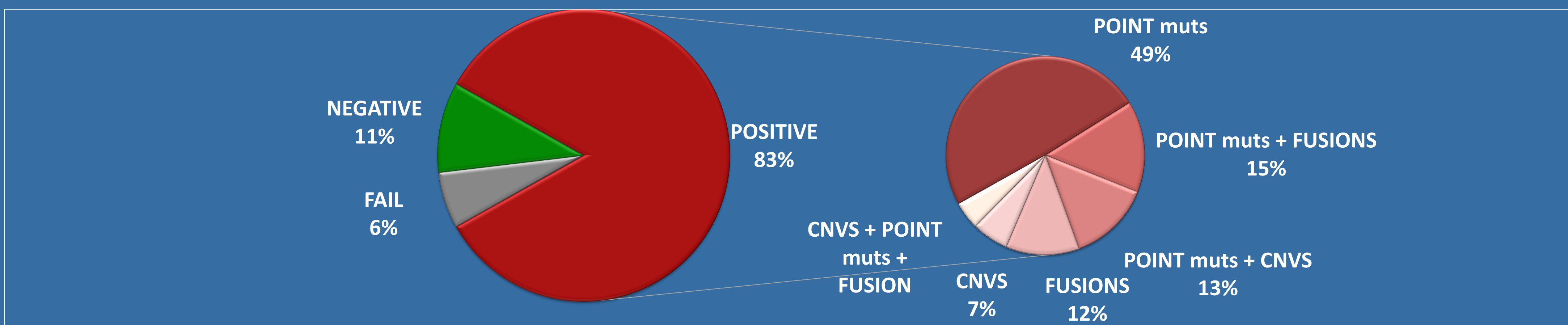
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αρχικά, βιοψίες ιστού συλλέχθηκαν από 75 ασθενείς με mCRPC. Η απομόνωση του γενετικού υλικού (DNA & RNA) βασίστηκε στην αξιολόγηση των πλακών χρώσης H&E (Hematoxylin & Eosin) και πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του kit «Applied Biosystems™ MagMAX™ FFPE DNA/RNA Ultra Kit (Thermo Fisher Scientific).

Στη συνέχεια, η κατασκευή των βιβλιοθηκών DNA & RNA πραγματοποιήθηκε με το kit Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, (ThermoFisher Scientific) που δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης σημειακών μεταλλάξεων (SNVs), εισαγωγών/διαγραφών (indels), παραλλαγών αριθμού αντιγράφων (CNVs) σε **513** γονίδια, και συντήξεων ή παραλλαγών ματίσματος σε **49** γονίδια. Επιπλέον, επιτρέπεται ο υπολογισμός γενετικών δεικτών, όπως TMB, MSI και gLOH%. Η αλληλούχηση έγινε χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα Αλληλούχησης Επόμενης Γενιάς Ion Gene Studio S5 Prime System (Thermo Fisher Scientific).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

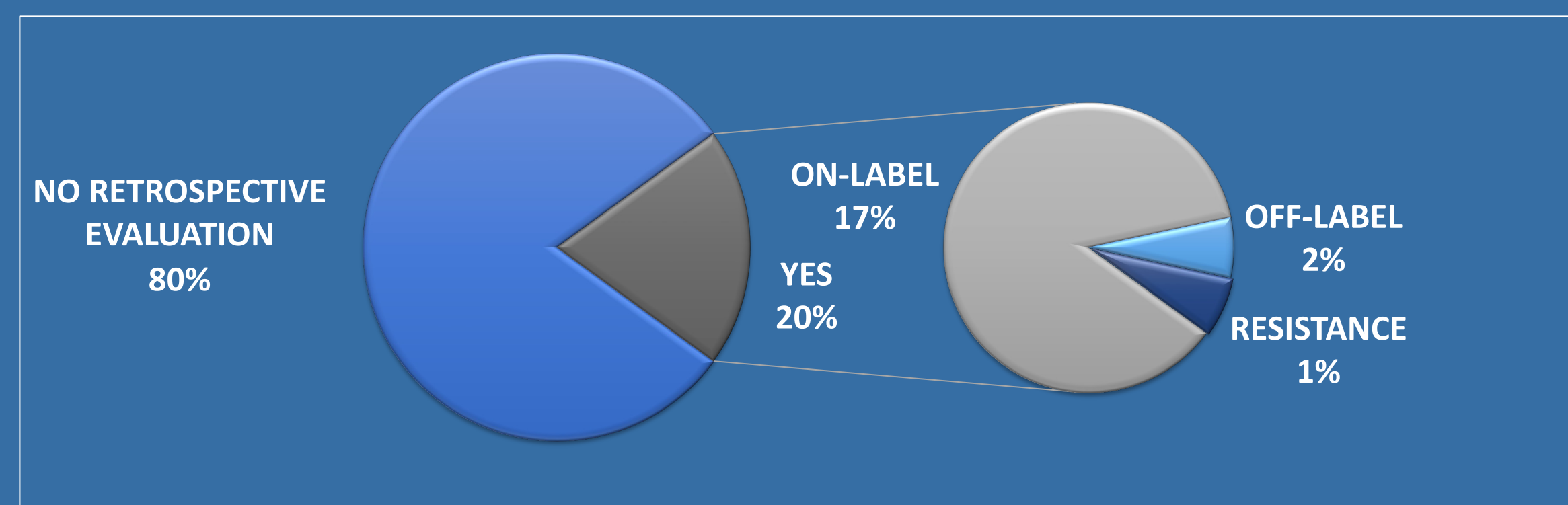
Στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, 8 δεν είχαν κανένα παθογόνο εύρημα (10%) και 67 παρουσίασαν μεταλλαγές σε επίπεδο DNA ή/και RNA (84%). Τα ευρήματα αυτά αφορούσαν σε σημειακές μεταλλαγές (Point muts), συντήξεις γονιδίων (fusions) και παραλλαγές αριθμού αντιγράφων γονιδίων (CNVs), (Figure 1).



Εικόνα 1. Ευρήματα σε επίπεδο DNA & RNA σε 75 ασθενείς με mCRPC.

Τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια με ένδειξη θεραπείας ήταν τα *CDK12* (9,3%), *ATM* (6,7%) και *PIK3CA* (5,3%), *FANCA* (2,7%) και *PTEN* (2,7%). Ακολούθησε πληθώρα ευρημάτων σε γονίδια όπως τα *BLM*, *NBN*, *XRCC3*, *IDH2*, *STK11*, *KRAS*, *MET*, *PMS2*, κλπ. Μετάλλαξη σε γονίδιο HRR βρέθηκε στο 29% των ασθενών, κάνοντας τους επιλέξιμους για θεραπεία με PARP αναστολείς. Το 18,7% των ασθενών είχε ένδειξη για θεραπεία εκτός ένδειξης. Το 4% των ασθενών παρουσίασε μετάλλαξη στο γονίδιο AR, οδηγώντας σε ανθεκτικότητα σε θεραπεία με Abiraterone. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών παρουσίασε μετάλλαξη σε γονίδια που δεν έχουν ένδειξη θεραπείας (π.χ. *TP53*), αλλά βρίσκονται σε κλινικές μελέτες (**Εικόνα 2**). Ο υπολογισμός γενετικών βιοδεικτών, όπως το TMB, MSI και gLOH έδωσε την επιλογή ανοσοθεραπείας σε αρκετούς ασθενείς. Το TMB υπολογίστηκε σε 52 ασθενείς, από τους οποίους το 9,5% είχε υψηλό (TMB>10muts/MB). Μικροδορυφορική αστάθεια παρατηρήθηκε στο 4,5% των ασθενών (MSI high) και το %gLOH ήταν αυξημένο στο 37,5% των ελεγχόμενων περιπτώσεων (>16%) (**Εικόνα 2**).

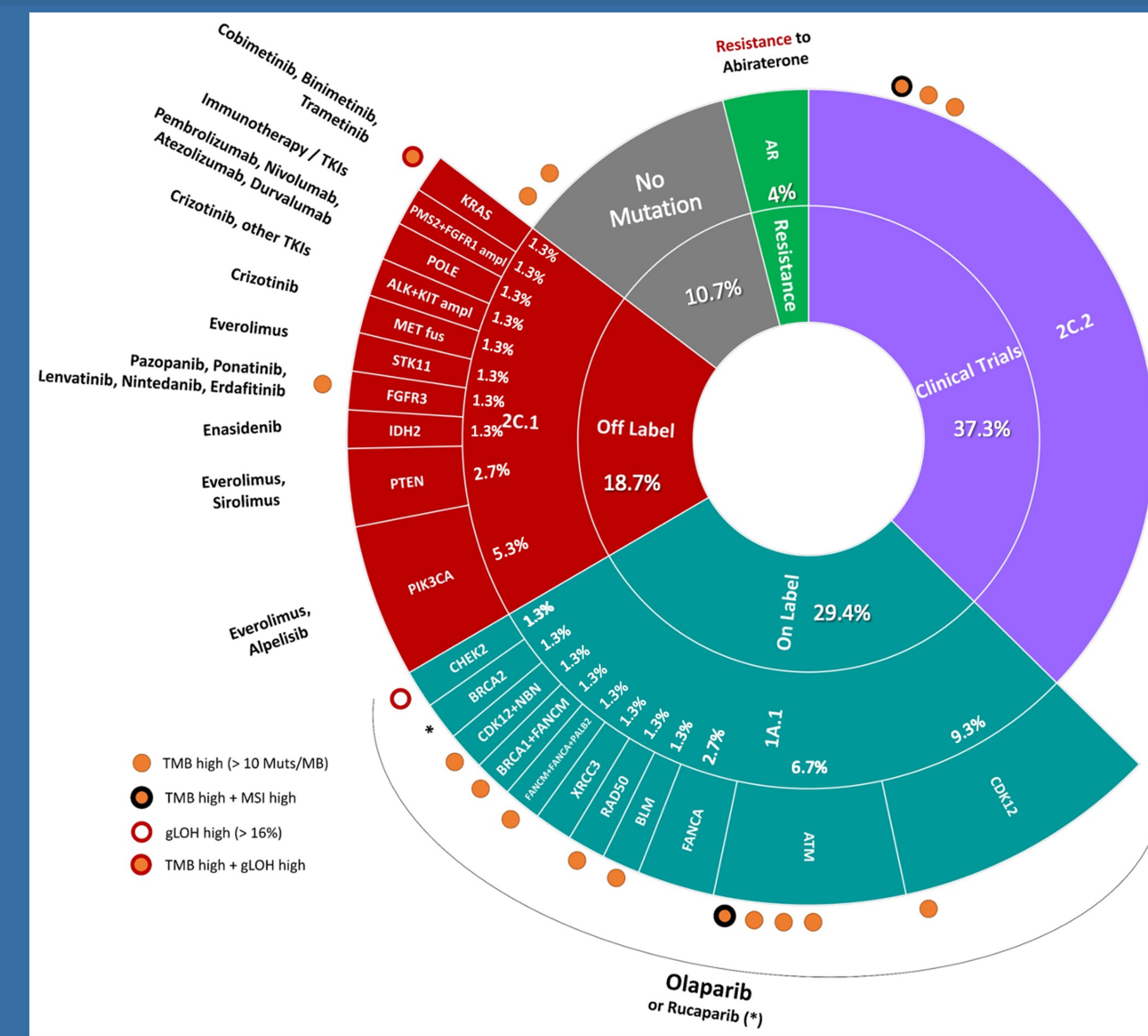
Στο 20% των ασθενών έγινε επαναξιολόγηση της προτεινόμενης στοχευμένης θεραπείας ή ανοσοθεραπείας. Το 17% αυτών μπορούσαν να επωφεληθούν από On Label θεραπεία, λόγω της έγκρισης βιοδεικτών όπως το TMB, αλλά και της έγκρισης των PARP αναστολέων, ενώ το 2% μπορούσαν να λάβουν θεραπεία εκτός ένδειξης (**Εικόνα 3**).



Εικόνα 2. Ενδείξεις θεραπείας και ευρήματα σε 75 ασθενείς με mCRPC.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Τουλάχιστον **ένα παθογόνο εύρημα εντοπίστηκε στο ~90% των εξεταζόμενων ασθενών**. Τα ευρήματα εντοπίζονται σε πληθώρα γονιδίων, υποστηρίζοντας την μοριακή ετερογένεια της νόσου. **Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς αντιστοιχούνται σε στοχευμένη θεραπεία (On Label/Off Label).**
- ✓ Η προσθήκη του υπολογισμού βιοδεικτών όπως το **TMB**, **MSI** και **gLOH** δίνει την επιλογή **ανοσοθεραπείας** σε πολλούς ασθενείς. Αρκετοί από αυτούς δε φέρουν κάποια γενωμική μετάλλαξη και επομένως δε θα μπορούσαν να επωφεληθούν από άλλη στοχευμένη μοριακή θεραπεία.
- ✓ Η πλήρης ανάλυση του προφίλ του όγκου είναι απαραίτητη καθώς ορισμένα ευρήματα είναι στοχεύσιμα κατόπιν **επαναξιολόγησής** τους, λόγω έγκρισης νέων φαρμάκων.



Εικόνα 3. Η έγκριση των PARP αναστολέων και του TMB ως δείκτη ανοσοθεραπείας οδήγησε σε επαναξιολόγηση της θεραπευτικής προσέγγισης του 20% των ασθενών με mCRPC.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάλυση του προφίλ του όγκου είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση βιοδεικτών στον mCRPC, καθώς περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ήταν θετικοί σε βιοδείκτη που σχετίζεται είτε με στοχευμένη θεραπεία είτε με ανοσοθεραπεία. Η συνεχής επαναξιολόγηση των δεδομένων του NGS είναι απαραίτητη λόγω της έγκρισης νέων θεραπευτικών σκευασμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. Lancet 2021;398(10305):1075–1090.
- Schiewer MJ, Knudsen KE. Basic Science and Molecular Genetics of Prostate Cancer Aggressiveness. Urol Clin North Am 2021;48(3):339–347
- Cancer Stat Facts: Prostate Cancer, National Cancer Institute. Modified September 27, 2021. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- Hovelson DH, Tomlins SA. The Role of Next-Generation Sequencing in Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment. Cancer J 2016;22(5):357–361.
- Marshall CH, Antonarakis ES. Emerging treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer: Immunotherapy, PARP inhibitors, and PSMA-targeted approaches. Cancer Treat Res Commun 2020;231:00164.
- Melo CM, Vidotto T, Chaves LP, Lautert-Dutra W, Reis RB dos, Squire JA. The Role of Somatic Mutations on the Immune Response of the Tumor Microenvironment in Prostate Cancer. Int J Mol Sci 2021;22(17):9550.