

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο de novo μεταστατικός PrCa είναι πρόκληση για τον Παθολόγο Ογκολόγο, τόσο στην αρχική του αντιμετώπιση, όσο και στη διαδοχή των θεραπειών.

Σκοπός: Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού με ανταπόκριση στη συγχρόνηση Abiraterone και PARP αναστολέα

Αποτελέσματα: Ο ασθενής (Α), άνδρας 67 ετών διαγνώσθηκε τον 10/2022 με συμπτωματικό de novo μεταστατικό ευνουχουαίοητο PrCa με επώδυνες οστικές βλάβες σε ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ και πύελο και PSA 29 ng/ ml ,Gleason 9(5+4). Ξεκίνησε, πέρα από LHRH αγωνιστή, χημειοθεραπεία με Docetaxel βάσει της μελέτης STAMPEDE και ακτινοβολήθηκε στα επώδυνα σημεία του σκελετού. Έλαβε 6 κύκλους χημειοθεραπείας -με την προσθήκη Carboplatin στους 3 τελευταίους λόγω οριακής επιδείνωσης απεικονιστικά-, με ανταπόκριση συμπτωματική και ορολογική (PSA 3.66 ng/ ml) και συνέχισε με Enzalutamide, με βάση το όφελος rPFS και OS από τη μελέτη ARCHES. Ωστόσο λόγω ασυμπτωματικής ορολογικής μόνο επιδείνωσης με διπλασιασμό του PSA σε 4 μήνες χορήγησης Enzalutamide,διενεργήθηκε NGS και διαπιστώθηκε παθογόνος μετάλλαξη στο γονίδιο PALB2 (εξώνιο 4, p.P240Lfs*39), οπότε και ο ασθενής ξεκίνησε θεραπεία με Olaparib. Παρόλα αυτά η βιοχημική επιδείνωση συνεχίστηκε για άλλους 3 μήνες οπότε, επί απουσίας σπλαγχνικής νόσου και συμπτωμάτων, αποφασίστηκε η προσθήκη Abiraterone βάσει του συνεργικού μηχανισμού δράσης και της μελέτης PROpel. Ο ασθενής (Α) λαμβάνει το συνδυασμό Olaparib/Abiraterone για 16 μήνες, με εξαιρετική ανοχή και συνεχιζόμενη ορολογική ανταπόκριση και απεικονιστική σταθερότητα νόσου.

Συμπεράσματα: Η συγχρόνηση PARPi και Abiraterone στον μεταστατικό ευνουχόαντοχο PrCa αποτελεί μία νέα θεραπευτική επιλογή, βασιζόμενη στο συνεργικό μηχανισμό δράσης των φαρμάκων. Παρά την βραχεία ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία αρχικά και την αντίσταση στη χορήγηση AR ανταγωνιστή και Olaparib διαδοχικά, τελικά η νόσος ανταποκρίνεται μακροχρόνια στο συνδυασμό, αποδεικνύοντας το όφελος του ακόμα και σε ανθεκτική σε προηγούμενους χειρισμούς νόσο.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Παναγιωτούνη Μαρία
Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
panagiot1996@yahoo.com
6984387944

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΟΛΑΠΑΡΙΒ/ΑΒΙΡΑΤΕΡΟΝΕ ΩΣ 2Η ΓΡΑΜΜΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΟ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ

Παναγιωτούνη Μ.¹, Νάση Δ.¹, Πανδή Μ.², Λιούτα Γ.³, Βισβίκης Α.¹, Σγουρός Ι.¹, Αραβαντινός Γ.³

¹Παθολογική- Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι» , ²Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών , ³Ευρωκλινική Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το φορτίο νόσου (low ή high volume) και την ύπαρξη σύγχρονων ή μετάχρονων μεταστάσεων. Ο de novo μεταστατικός καρκίνος προστάτη είναι πρόκληση για τον Παθολόγο Ογκολόγο, τόσο στην αρχική του αντιμετώπιση, όσο και στη διαδοχή των θεραπειών. Ο καρκίνος του προστάτη συχνά χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες σε μια ποικιλία οδών σηματοδότησης που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση, καθώς και στα μονοπάτια επιδιόρθωσης βλαβών του DNA. Η επιδιόρθωση του ομόλογου ανασυνδυασμού (HRR) είναι μια οδός επιδιόρθωσης DNA κλινικού ενδιαφέροντος λόγω της ευαισθησίας των κυττάρων με έλλειψη HRR σε αναστολές πολυμεράσης (αδενοσινοδιφωσφορικής [ADP]-ριβόζης) (PARP) και δυνητικά σε χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα. Τα γονίδια που εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα στο HRR περιλαμβάνουν τα BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, PALB2, FANCA και RAD51D, μεταξύ άλλων. Βάσει μίας συγκεντρωτικής ανάλυσης 692 ανδρών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, το 11,8 % έφερε μία γαμετική παθογόνο μετάλλαξη σε ένα γονίδιο επιδιόρθωσης βλάβης του DNA. Το πιο συχνά επηρεασμένο γονίδιο ήταν το BRCA2 (5,3%), ακολουθούμενο από το CHEK2 (1,9 %), το ATM (1,6 %), το BRCA1 (1 %), και τα RAD51D, PALB2, NBN/BRIP1 (<1 % το καθένα). Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη και μια μεταβολή της βλαστικής γραμμής που επηρεάζει άμεσα ή έμμεσα το HRR, είναι γνωστό ότι έχουν χειρότερη πρόγνωση και συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους χωρίς τέτοιες παραλλαγές, αν και μπορεί να έχουν καλύτερη ανταπόκριση με την κατάλληλη γονιδιωματικά στοχευμένη θεραπεία.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού με de novo μεταστατικό καρκίνο προστάτη, στο επιτεύχθη μακροχρόνια ανταπόκριση με τη συγχρόνηση Abiraterone και PARP αναστολέα.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για άντρα ασθενή 67 ετών, ο οποίος διαγνώστηκε με de novo μεταστατικό καρκίνωμα προστάτη με οστικές μεταστάσεις σε ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ και πύελο. Διενεργήθηκε NGS στο ιστολογικό παρασκεύασμα από τη βιοψία προστάτη και διαπιστώθηκε παθογόνος μετάλλαξη στο γονίδιο PALB2 (εξώνιο 4, p.P240Lfs*39).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο ασθενής (Α), άνδρας 67 ετών, νοσεί από 2,5 ετών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα προστάτη με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία προστάτη τον 10/2021 λόγω επώδυνων οστικών μεταστάσεων σε ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ και πύελο και αυξημένου PSA (29,34 ng/ ml), με ανάδειξη Αδενοκαρκινώματος Προστάτη Gleason 9 (5+4), Grade Group 5. Άρα επρόκειτο για de novo μεταστατικό ευνουχουαίοητο αδενοκαρκίνωμα προστάτη με συμπτωματική νόσο. Ο ασθενής ξεκίνησε, πέρα από LHRH αγωνιστή, χημειοθεραπεία με Docetaxel βάσει της μελέτης STAMPEDE. Επίσης, ακτινοβολήθηκε στα επώδυνα σημεία του σκελετού. Έλαβε 3 κύκλους χημειοθεραπείας με Docetaxel και στη συνέχεια λόγω οριακής επιδείνωσης απεικονιστικά στις οστικές μεταστάσεις, έλαβε άλλους 3 κύκλους χημειοθεραπείας με συνδυασμό docetaxel - carboplatin, επιτυγχάνοντας ανταπόκριση συμπτωματική και ορολογική (PSA 3.66 ng/ ml). Ο ασθενής συνέχισε θεραπεία με τον νεότερο ανδρογονικό αναστολέα Enzalutamide, με βάση το όφελος rPFS και OS από τη μελέτη ARCHES. Ωστόσο παρουσίασε ασυμπτωματική, ορολογική επιδείνωση με διπλασιασμό του PSA σε 4 μήνες χορήγησης Enzalutamide (PSA 7,9 ng/ml), παρά την αρχική παροδική ορολογική ανταπόκριση. Διενεργήθηκε NGS και διαπιστώθηκε παθογόνος μετάλλαξη στο γονίδιο PALB2 (εξώνιο 4, p.P240Lfs*39). Αποφασίστηκε να γίνει έναρξη θεραπείας με τον PARP αναστολέα Olaparib, βάσει της μελέτης PROFOUND, που έδειξε όφελος στο PFS αλλά και στην ολική επιβίωση σε ασθενείς με αυτή τη μετάλλαξη. Παρόλα αυτά η βιοχημική επιδείνωση συνεχίστηκε για άλλους 3 μήνες (PSA 14,35 ng/ml). Λαμβάνοντας υπόψιν την απουσία συμπτωμάτων και σπλαγχνικής νόσου από τον απεικονιστικό έλεγχο έλεγχο, τον συνεργικό μηχανισμό δράσης PARP αναστολέα και αμπιρατερόνης και τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής διπλά τυφλής κλινικής μελέτης φάσης 3 PROPEL, η οποία ανέδειξε αύξηση στο PFS αλλά και στο OS με την συγχρόνηση Olaparib/ Abiraterone, αποφασίστηκε η προσθήκη Abiraterone στην αγωγή του ασθενούς.

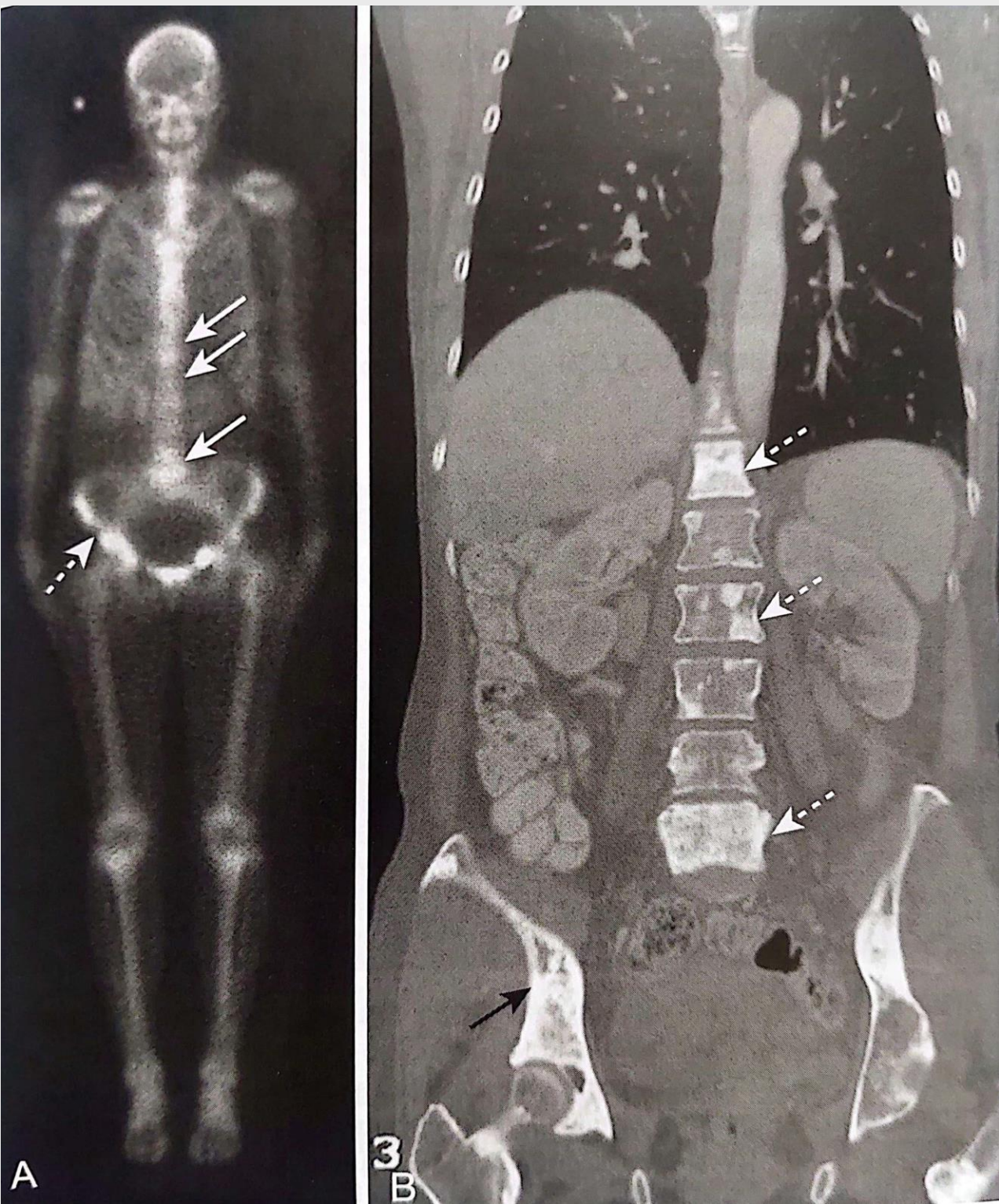


Figure 1. A: Σπινθηρογράφημα οστών B: Υπολογιστική τομογραφία

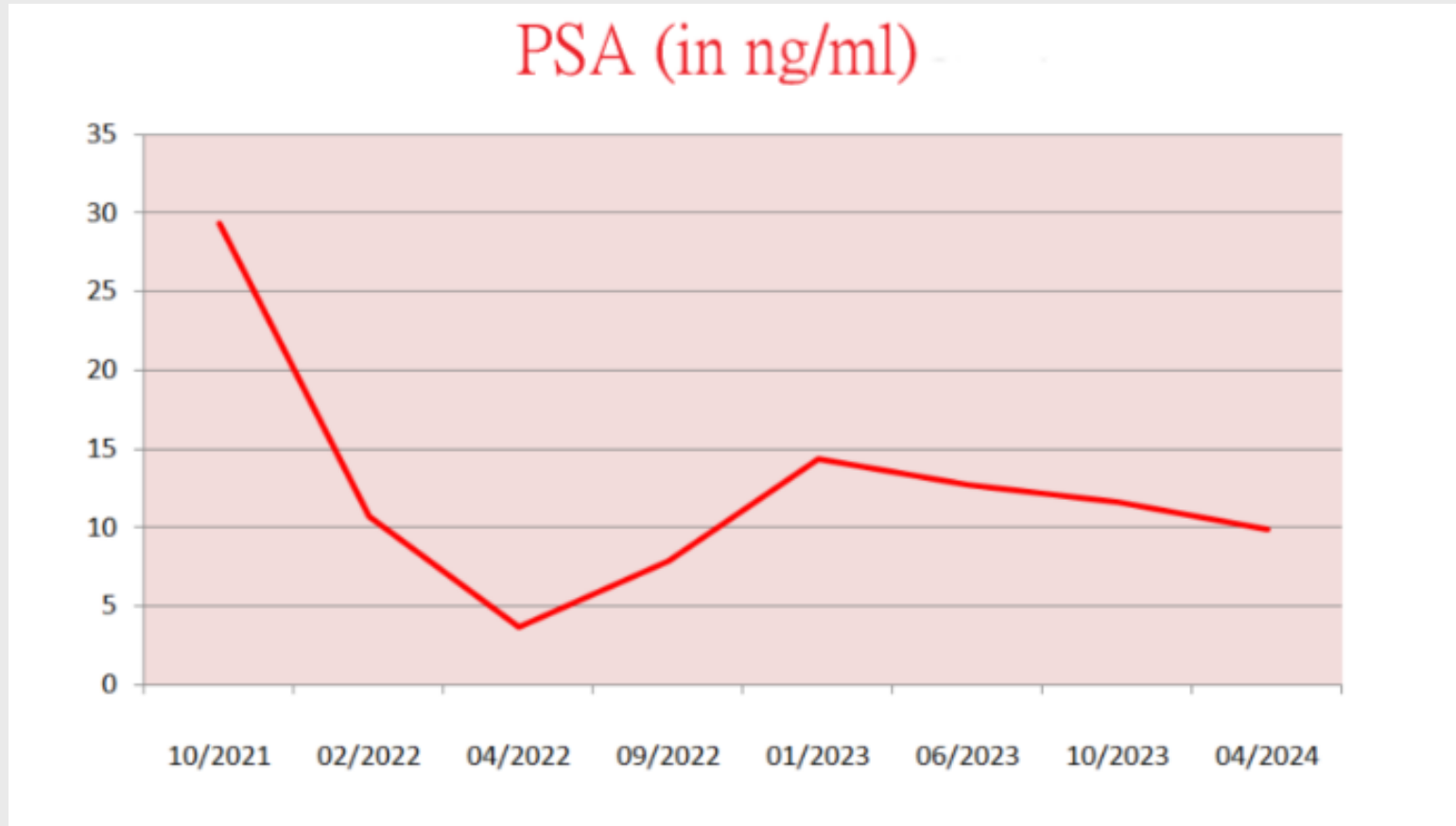


Chart 2. Διάγραμμα PSA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ασθενής (Α) λαμβάνει το συνδυασμό Olaparib/Abiraterone για 16 μήνες, με εξαιρετική ανοχή και συνεχιζόμενη ορολογική ανταπόκριση και απεικονιστική σταθερότητα νόσου. Η συγχρόνηση PARPi και Abiraterone στον μεταστατικό ευνουχόαντοχο PrCa αποτελεί μία νέα θεραπευτική επιλογή, βασιζόμενη στο συνεργικό μηχανισμό δράσης των φαρμάκων. Η καταλληλότερη θεραπεία για τους ασθενείς με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτη θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψιν τους θεραπευτικούς χειρισμούς που έγιναν στην ορμονοευαίσθητη νόσο και το γονιδιακό αποτύπωμα της νόσου. Έτσι και στον συγκεκριμένο ασθενή, παρά την βραχεία ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία αρχικά και την αντίσταση στη χορήγηση νεότερου ανδρογονικού αναστολέα και Olaparib διαδοχικά, τελικά η νόσος ανταποκρίνεται μακροχρόνια στο συνδυασμό, αποδεικνύοντας το όφελος του ακόμα και σε ανθεκτική σε προηγούμενους χειρισμούς νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pritchard CC et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug;375(5):443-53.
- Castro E, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Feb;37(6):490-503. James ND et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar;387(10024):1163-77
- Armstrong AJ, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Nov;37(32):2974-2986.
- de Bono J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May;382(22):2091-2102.
- Clarke NW, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid. 2022 Sep;1(9):EVIDoaa2200043