

PARP inhibitory v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty

MUDr. Igor Richter, Ph.D.^{1,2,4}, doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.², MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.³, MUDr. Jiří Bartoš, MBA¹, MUDr. Sofya Al-Samsam¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

³Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

⁴Technická univerzita Liberec, Fakulta zdravotnických studií, Liberec

V léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty máme k dispozici několik různých typů systémové léčby. Čím více linií terapie použijeme, tím lze život pacientů více prodloužit. U pacientů ale postupně dochází k progresi onemocnění, i přes podanou léčbu. Hledají se proto další postupy, které by prodloužily přežití pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem. PARP [poly(ADP-ribose)polymeráza] inhibitory prokázaly účinnost jak v monoterapii, tak v kombinaci s ARTA léčbou u těchto pacientů. Nejzralejší data máme dosud k dispozici s PARPi olaparibem.

Klíčová slova: kastročně rezistentní karcinom prostaty, metastázy, PARP inhibitory, olaparib, talazoparib.

PARP inhibitors in treating metastatic castration-resistant prostate cancer

Several different types of systemic therapy are available for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The more lines of therapy are used, the more patients' lives can be prolonged. However, despite receiving treatment, patients gradually develop disease progression. Therefore, other treatment modalities are being sought that would prolong the survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. PARP (poly(ADP-ribose)polymerase) inhibitors have been shown to be effective in these patients both in monotherapy and in combination with ARTA therapy. The most recent data have been available for the olaparib PARP inhibitor.

Key words: castration-resistant prostate cancer, metastases, PARP inhibitors, olaparib, talazoparib.

Úvod do problematiky

Zhoubné nádory prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů (1). Necelých 20 % nových případů se diagnostikuje v metastatickém stadiu, další nemocní do tohoto stadia dospějí z původně lokalizovaného onemocnění. Nejčastějším místem metastatického postižení je skelet, dále lze pozorovat postižení lymfatických uzlin, ale i výskyt viscerálních metastáz. Metastatický karcinom prostaty je z počátku hormonálně senzitivní onemocnění. I přes úvodní hormonální senzitivitu dochází postupně k poklesu

citlivosti na primární hormonální léčbu, která se projeví elevací PSA, klinickou či radiologickou progresí. Onemocnění definujeme jako metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC). Standardem léčby mCRPC byla od roku 2004 chemoterapie založená na podání docetaxelu (2). V posledních letech došlo k výraznému rozšíření léčebných možností v oblasti chemoterapie (kabazitaxel), vývoji nových radiofarmak (radium 223) a hlavně léčby cílené na androgenní receptor (takzvaná ARTA) (3, 4). Tuto léčbu aktuálně představují v klinické praxi dva používané

preparáty: abirateron a enzalutamid (5–8). Z výčtu léčebných možností je zřejmé, že nemocným s mCRPC můžeme nabídnout několik linií léčby. Je prokázanou skutečností, že nemocní, kteří absolvují větší počet linií léčby mCRPC, mají delší celkové přežití. Stanovení optimální sekvence léčby mCRPC v klinické praxi ztěžuje skutečnost, že mnoho molekulárních prediktivních faktorů zatím nelze běžně využít. V denní praxi proto musíme vycházet hlavně z klinických parametrů: výkonnostní stav (PS), přítomnost komorbidit, symptomy mCRPC, lokalizace metastáz



MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení, Krajská nemocnice, a. s., Liberec
igor.richter@seznam.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):126-130

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2023

(kostní, viscerální). Neméně důležité je brát v úvahu i potenciální toxicitu terapie.

I přes skutečnost, že výše zmíněné léčebné postupy významně prodloužily celkové přežití (OS), u velké většiny nemocných dochází postupně k další progresi onemocnění. Hledají se proto další postupy, jak zlepšit léčebné výsledky pacientů s mCRPC. Jednou z možností je zavedení nových skupin léků do léčebného algoritmu mCRPC, případně jejich kombinace s již stávajícími látkami. Mezi novější molekuly patří takzvané PARP [poly(ADP-ribóza)polymeráza] inhibitory (PARPi). Mechanismus účinku PARPi spočívá v inhibici enzymů, které opravují poškozenou DNA. Mutace v genech opravujících DNA se vyskytují u karcinomu prostaty v 11–33 %, nejčastěji je zastoupena mutace v genu BRCA2 (5,3 %) (9). Nejvíce dat u pacientů s mCRPC máme k dispozici s PARPi olaparibem a talazoparibem.

Monoterapie PARPi v léčbě mCRPC

Olaparib je účinným inhibitorem skupiny enzymů PARP1-3. Prokázal účinek u řady maligních onemocnění v rámci preklinických studií. Může být indikován jako monoterapie i v kombinaci s jinou onkologickou léčbou (10). Dosud je dominantní indikací olaparibu v ČR karcinom ovaria či prsu. Většinou je vyžadováno stanovení germinální či somatické BRCA 1 nebo 2 mutace (11, 12). Další diagnózou, kde byl účinek olaparibu zkoumán, je karcinom prostaty.

V roce 2020 byly publikovány výsledky klinické studie 3. fáze PROfound, která hodnotila účinek olaparibu u pacientů s mCRPC po předchozí terapii ARTA. Nemocní museli mít alteraci genů podílejících se přímo nebo nepřímo na opravě DNA pomocí mechanismu homologní rekombinace. Kohorta A činila 245 pacientů s alterací genů BRCA1, BRCA2 nebo ATM, nebo byly změny v dalších genech (kohorta B – 142 pacientů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podání olaparibu (300 mg 2× denně) nebo ARTA (abirateron 1000 mg/den + prednison 5 mg 2× denně nebo enzalutamid 160 mg/den). Primárním cílem bylo zhodnocení přežití bez známek progresu pomocí zobrazovacích vyšetření (ibPFS) v kohortě pacientů A. Podání olaparibu význam-

ně prodloužilo v kohortě A ibPFS (7,4 vs. 3,6 měsíce; HR 0,34, 95% CI 0,25–0,47), jako i významné prodloužení OS (18,5 vs. 15,1 měsíce; HR 0,64, 95% CI 0,43–0,97). Podobně podání olaparibu mělo významný vliv i v rámci hodnocení dalších cílů klinické studie jako vyšší počet celkové léčebné odpovědi či prodloužení doby do objevení bolesti. Medián ibPFS či OS byl významně prodloužen u pacientů léčených olaparibem i v rámci celé populace (kohorta A + B). V podskupinové analýze byl prokázán benefit olaparibu na prodloužení OS i ibPFS bez ohledu na věk, lokalizaci metastatického postižení, předchozího podání chemoterapie, vstupní hodnoty PSA. Největší přínos olaparibu v kohortě A byl prokázán u pacientů s BRCA2 mutací (celkem se jednalo 80 pacientů – 49 % léčených olaparibem v kohortě A). U pacientů léčených olaparibem se vyskytla toxicita stupně 3–4 u 51 % pacientů s 21% výskytem anémie. Mezi další projevy léčby olaparibem patřila nevolnost, zvracení, průjem, únava, pokles hmotnosti a jiné. U 11 pacientů byla popsána plicní embolie (13). Kritika studie se může týkat skutečnosti, že u pacientů v kontrolním ramenu může existovat zkřížená rezistence vzhledem k předchozí terapii ARTA.

Talazoparib je inhibitor enzymů PARP 1 a 2. Aktuálně v ČR je talazoparib indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů se zárodečnými mutacemi BRCA1/2, kteří mají HER2-negativní, lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu (10). Účinek monoterapie talazoparibu u pacientů s mCRPC hodnotila klinická studie 2. fáze TALAPRO-1. Zahrnutí pacienti měli detekované alterace v genech podílejících se na homologní rekombinaci DNA. Talazoparib byl podáván v dávce 1 mg/den (0,75 mg/den v případě horších ledvinových funkcí). Při mediánu sledování 16,4 měsíce byla zjištěna celková léčebná odpověď (primární cíl) u 29,8 % pacientů. Mezi nejčastější toxicitu stupně 3–4 patřila anémie (31 %) (14).

Kombinace PARPi a ARTA v léčbě mCRPC

Po průkazu účinnosti PARPi v monoterapii se začala diskutovat i možnost kombinací léčby PARPi u pacientů s mCRPC. Preklinické modely potvrdily protinádorový

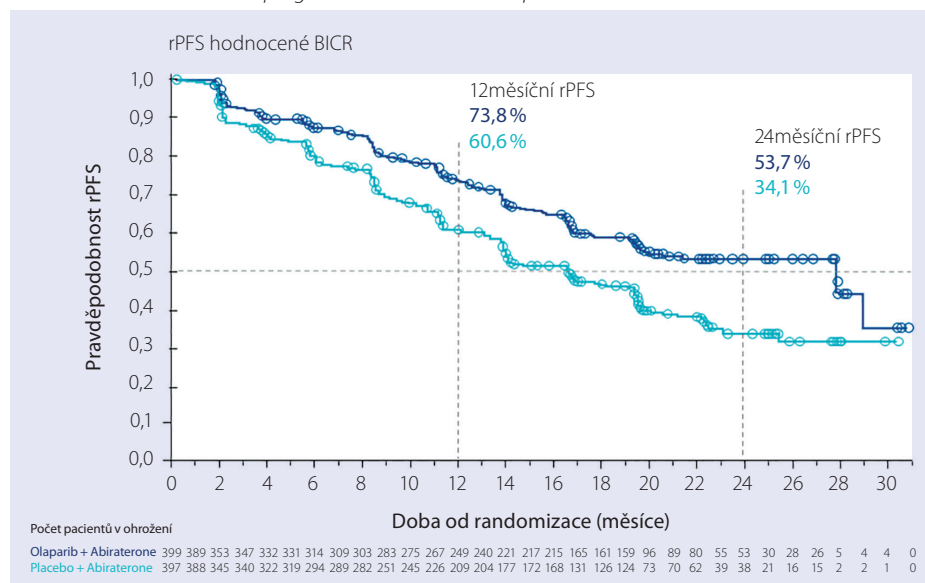
účinek kombinace PARPi s ARTA. Možným mechanismem účinku zmíněné kombinace je pozitivní koregulace signalizace pomocí androgenního receptoru nebo inhibice transkripce genů podílejících se na homologní rekombinaci. Dalším účinkem působení může být vliv non-genetických mechanismů na zvýšení senzitivity k PARPi. V roce 2022 byly publikovány výsledky klinické studie 3. fáze PROpel, která hodnotila kombinaci olaparibu s abirateronem versus abirateron s placebem u pacientů léčených první linií mCRPC. Nemocní mohli být předléčení docetaxelem v rámci hormon senzitivního onemocnění. Celkem bylo hodnoceno 796 pacientů v poměru 1:1, dávkování olaparibu bylo standardní (300 mg 2× denně), podobně jako ve studii PROfound. Primárním cílem klinické studie bylo stanovení ibPFS. Mezi stratifikační faktory studie patřila dřívější chemoterapie docetaxelem a lokalizace metastatického postižení (kostní vs. viscerální vs. jiné). Do klinické studie byli zahrnuti nemocní převážně vyššího Gleason skóre (GS 8–10 u 2/3 nemocných). Prevalence mutace BRCA1 byla u 2,3 % a BRCA2 u 9,5 % pacientů léčených olaparibem. Kombinace olaparibu a abirateronu významně prodloužila medián ibPFS jak při vyhodnocení investigátory (24,4 vs. 16,6 měsíce; HR 0,66, 95% CI 0,54–0,81, Obr. 1), tak i při zpracování nezávislými hodnotiteli (27,6 vs. 16,4 měsíce; HR 0,61, 95% CI 0,49–0,74). Benefit kombinace olaparibu + abirateron na prodloužení ibPFS byl prokázán bez ohledu na věk, celkový PS (0 vs. 1), předchozí aplikaci docetaxelu, lokalizaci metastáz či přítomnost genetických mutací genů podílejících se na homologní rekombinaci (15). Na výroční konferenci Evropské urologické asociace v březnu 2023 bylo prezentováno prodloužení rPFS u pacientů asymptomatických či mírně symptomatických. Data ohledně OS byla prezentována na ASCO GU 2023. Kombinace olaparibu + abirateron demonstrovala trend k významnému prodloužení OS ve srovnání s kombinací abirateron + placebo (42,1 vs. 34,7 měsíce), HR 0,81 (95% CI 0,81–1,00) (Obr. 2) (16). Medián OS nad 42 měsíců dosud nebyl pozorován v žádné jiné klinické studii hodnotící první linii léčby mCRPC. V rámci již zmíněné konference ASCO GU 2023 bylo v podskupinové

analýze prezentováno významné prodloužení OS u pacientů s BRCA mutací (HR 0,29; 95% CI 0,4–0,56). Při kombinované léčbě má důležitou roli i otázka, zda nedochází k dramatickému navýšení nežádoucích účinků podávané terapie. Toxicita stupně 3–4 byla pozorována u 55,8 % pacientů, z toho nejčastější byla anémie (16,1 %).

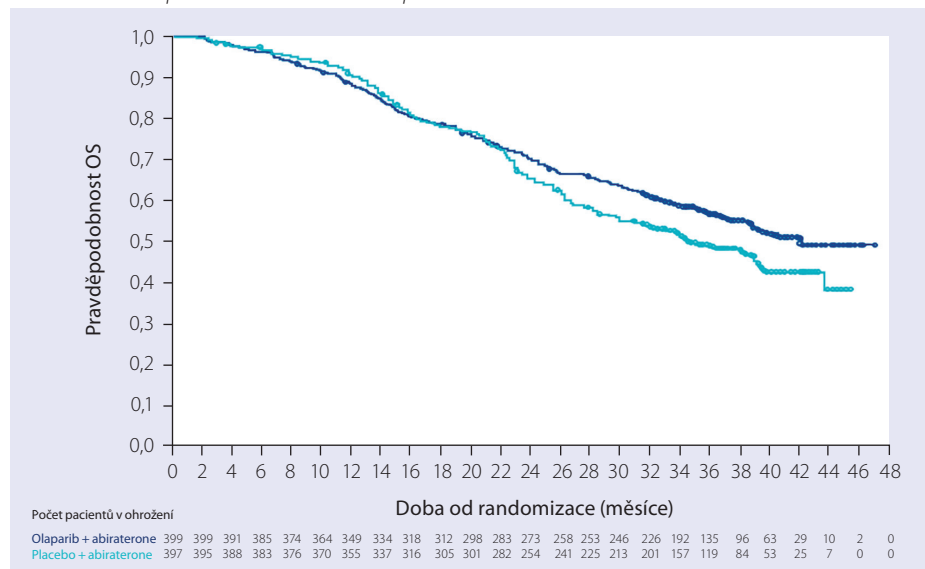
Klinická studie 3. fáze TALAPRO-2 hodnotila kombinaci talazoparibu, tentokrát s enzalutamidem, podobně jako studie předchozí v první linii mCRPC. Letos na ASCO GU 2023 byla prezentována první analýza této klinické studie. Kombinace významně prodloužila radiografické PFS (nedosaženo vs. 2,9 m; HR 0,63, 95% CI 0,51–0,78), významnější vliv byl u pacientů s alterací v genech podílejících se na homologní rekombinaci DNA (27,9 vs. 16,4 m; HR 0,46, 95% CI 0,3–0,7). Kombinace také prokázala vysoké procento dosažení léčebné odpovědi (61,7 %), z toho 37,5 % kompletní. Mezi nejčastější nežádoucí účinek stupně 3–4 patřila anémie (17). Na konferenci ASCO v květnu 2023 byly publikovány další výsledky této studie. Největší benefit v rPFS byl zaznamenán ve skupině pacientů s BRCA1 a 2 mutací ve srovnání s non-BRCA alteracemi (HR 0,68; 95% CI 0,11–0,36). Data k definitivnímu zhodnocení OS zatím nejsou zralá, nicméně se zdá trend k prodloužení OS u pacientů s genetickou alterací genů podílejících se na homologní rekombinaci (HR 0,69; 95% CI 0,46–1,03).

Dalším PARPi hodnoceným v léčbě mCRPC byl niraparib. V klinické placebem kontrolované studii 3. fáze MAGNITUDE byla hodnocena jeho kombinace s abirateronem. Do studie byly zařazeny kohorty pacientů s genetickými alteracemi genů podílejícími se na homologní rekombinaci, tak i pacienti bez průkazů těchto alterací. Primárním cílem bylo stanovení rPFS u pacientů s BRCA1 a 2 mutací a následně i u všech pacientů s genetickou alterací. Medián rPFA u pacientů s BRCA1 a 2 mutací byl významně prodloužen (16,6 vs. 10,9 měsíce, 95% CI 0,36–0,79; HR 0,53), podobně i v celé kohortě pacientů s mutací (16,5 vs. 13,7 měsíce, 95% CI 0,56–0,96, HR 0,73). U pacientů bez genetických alterací nebyl přínos kombinace prokázán. Data ohledně celkového přežití zatím nejsou zralá (18).

Obr. 1. Přežití bez známek progresu v klinické studii PROpel



Obr. 2. Celkové přežití v klinické studii PROpel



Závěr

Léčba mCRPC dosáhla významných pokroků za poslední roky. U pacientů se významně etablovala ARTA terapie, která představuje nejčastější používanou léčbu. Dosud se tato léčba indikuje jako monoterapie. Její výhodou je dobrá tolerance, nicméně časem u většiny pacientů dojde k progresi onemocnění (10). Možností, jak prodloužit dobu do progresu, je kombinace ARTA terapie s novými postupy – PARPi. Klinické studie hodnotící kombinace olaparib + abirateron a talazoparib + enzalutamid prokázaly významné prodloužení rPFS. Data na prodloužení OS zatím nemáme. Je proto k diskuzi, pro jakou skupinu pacientů bude kombinace ARTA s PARPi optimální volbou.

Na podkladě dostupných dat se zdá, že přínos bude mít kombinace hlavně u pacientů s BRCA1,2 mutací.

Podle autora článku lze dále léčbu zvážit u nemocných v dobrém celkovém PS s asymptomatickým onemocněním a současně s vyšší hodnotou PSA, kde lze předpokládat možnou rychlejší progresi onemocnění při monoterapii ARTA. Důležitým poselstvím je i účinnost u pacientů bez známek mutace v enzymech podílejících se na opravě DNA a relativně bezpečná snášenlivost kombinace. Výhodou kombinace je navíc možnost perorálního podávání.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

INZERCE

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Masarykova univerzita [2005]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantron plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-1512.
3. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-1154.
4. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.
5. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995-2005.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148.
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.
8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424-433.
9. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *NEJM*. 2016;375:443-453.
10. Richter I, Dvořák J, Šámal V, et al. PARP inhibitory v léčbě karcinomu prostaty. *Profi Medicína*. 2023;2:27-28.
11. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *NEJM*. 2016;375:443-453.
12. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *NEJM*. 2017;377:523-533.
13. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. 2020;382:2091-2102.
14. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1250-1264. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022;23:e207. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022;23:e249.
15. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. 2022;1(9).
16. Clarke NW. Presented at ASCO GU 2023. 16–18 February. San Francisco, US. Abstract #LBA16.
17. Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402:291-303.
18. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO* 2023;41:3339-3351.