

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

I přes skutečnost, že výše zmíněné léčebné postupy významně prodloužily celkově 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 1 000 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 kombinální 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 předléčeni 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