

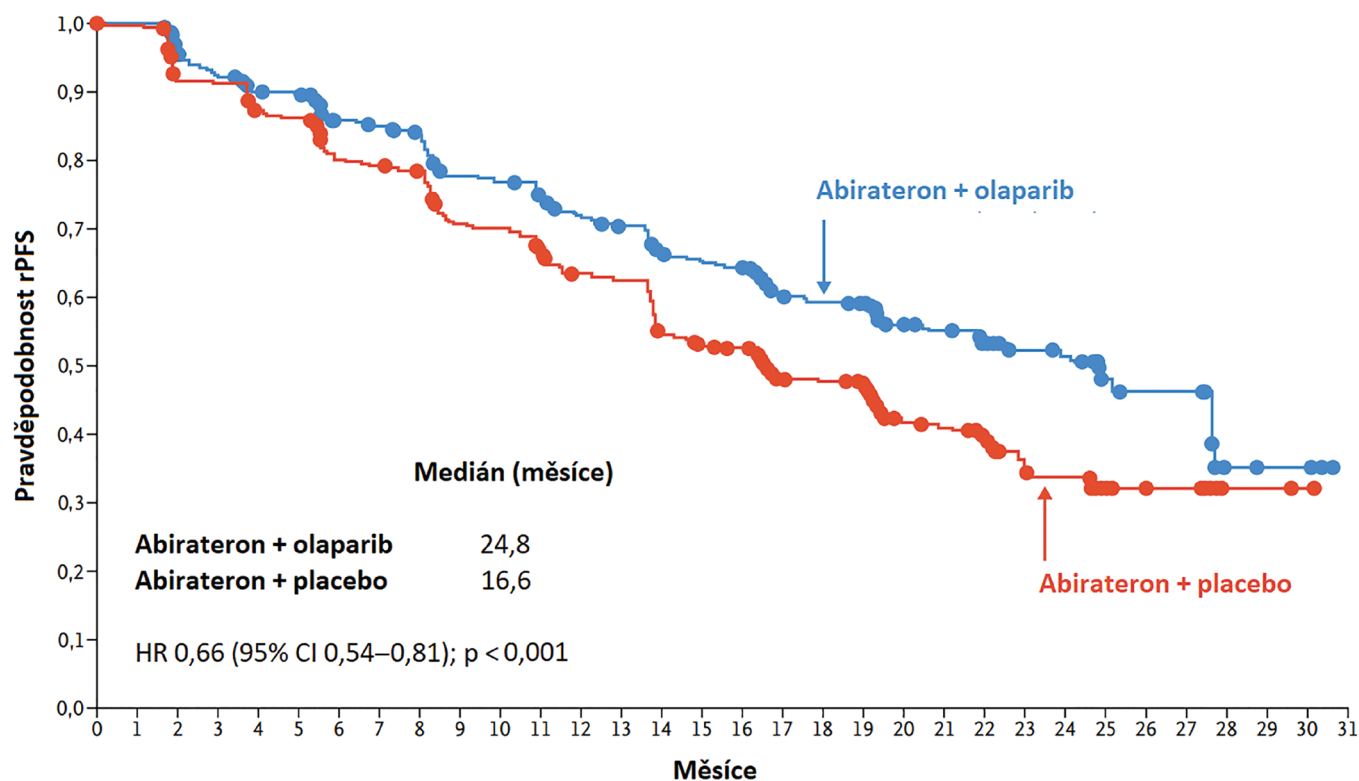
CI 0,50–0,97;  $p = 0,02$ ). V kohortě B nebylo přežití rozdílné (medián 14,1 vs. 11,5 měsíců; HR 0,96; 95% CI 0,63–1,49). Tato publikace tedy spíše potvrzuje indikační omezení pro použití olaparibu pouze u mužů s BRCA1/2 pozitivní mutací.

Studie PROpel se posunula o stadium blíže, zařadila pacienty s mCRPC bez předchozí léčby, tedy zde byl olaparib použit v první linii (8). Vycházela z „dvojkové“ studie s olaparibem, abirateronem a docetaxelem, která u mužů s CRPC bez ohledu na stav HRR prokázala delší rPFS ve srovnání s abirateronem a placebem (HR 0,65; 95% CI 0,44–0,97;  $p = 0,034$ ) (9). Studie PROpel tak umožnila podání docetaxelu v případě hormonálně senzitivního KP. Jednalo se o studii fáze III, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou placebem. Vhodní muži byli randomizováni v poměru 1:1 v podání buď 1 000 mg abirateron acetátu (AA) p. o. denně v kombinaci s olaparibem 300 mg p. o. dvakrát denně nebo placebem. Všichni obdrželi 5 mg prednisonu nebo prednisolonu dvakrát denně a všichni měli standardní ADT. Primární cíl představoval investigátorem hodnocené rPFS nebo úmrtí

z jakýchkoli příčin bez potvrzené progresse nádoru. Do studie vstoupili tzv. all-comers, zařazení tak byli všichni muži bez ohledu na mutační stav. Ten se samozřejmě v rámci studie sledoval a tkáň nebo krev pro genetickou analýzu získali od 98 % pacientů. Mezi vyšetřované HRR geny výzkumníci zahrnuli ATM, BRCA1/2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D a RAD54L. Pacienty následně rozdělili do tří skupin: HRRm, non-HRRm, HRRm neznámé. Mezi hlavní sekundární cíle patřily OS, doba do následní terapie nebo úmrtí, doba do sekundární progresse nebo úmrtí a kvalita života podle dotazníku Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer (FACT-P). Celkem 399 mělo přiřazený olaparib s AA a 397 AA s placebem. Podle mutačního stavu byly stanoveny následující kohorty: HHRm 28,4 %, non-HHRm 69,3 % a HRRm neznámé 2,3 %. Střední doba rPFS byla v celé studii významně delší pro olaparib s AA (medián 24,8 vs. 16,6 měsíců; HR 0,66; 95% CI 0,54–0,81;  $p < 0,001$ ) (Obr. 3). V celé studii tak došlo ke snížení rizika progresse nebo úmrtí při léčbě olaparibem s AA o 34 %.

Přežití bez progresse bylo také pozorováno napříč všemi předem určenými podskupinami pacientů. Z těch nevýznamnějších jmenujme zlepšení rPFS u non-HRRm, tedy u pacientů, u kterých nebyly žádné genové mutace potvrzeny (HR 0,76; 0,60–0,97). Kombinace olaparibu s AA tak snížila riziko progresse i u „mutačně“ negativních pacientů o 24 %. Zůstává samozřejmě otevřené, nakolik se na tomto snížení rizika podílel samotný abirateron, protože zde se jedná o jednoznačně účinnou látku. Pro zodpovězení této otázky by musela být studie postavena na srovnání olaparib pouze vs. olaparib + AA vs. AA pouze. Ohledně sekundárních cílů nemohli autoři hodnotit OS pro malý počet událostí, nicméně větší počet pacientů v kontrolní větvi obdrželo další léčbu (132 vs. 173 mužů), změny v FACT-P nebyly statisticky významné (průměrné snížení -4,85 vs. -4,03 ve skupině olaparib vs. placebo; rozdíl -0,82; 95% CI -3,56–1,92). Ve studii PROfound nebyly zjištěny žádné nové NÚ, anémie třetího stupně ve studijní větvi opět překonala kontrolní skupinu (15,1 vs. 3,3 %).

**Obr. 3.** Přežití bez radiografické progresse ve studii PROpel (podle 8)



rPFS – přežití bez radiografické progresse, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti