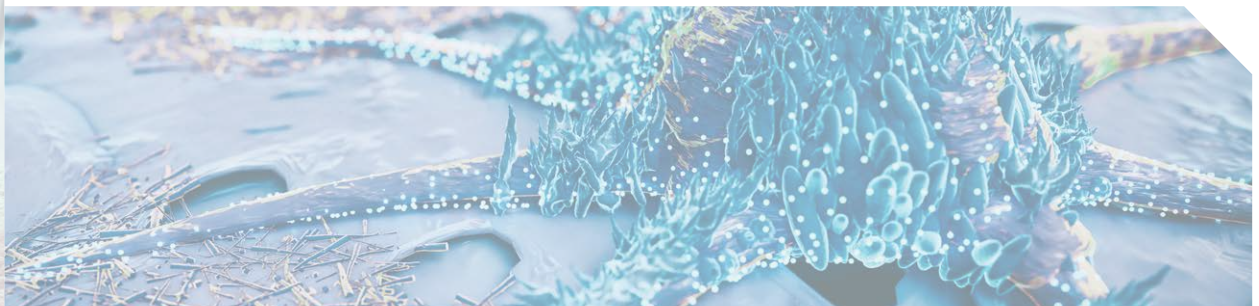


SLECHTERE BEHANDEL- UITKOMSTEN VOOR PATIËNTEN MET mCRPC EN HRR-MUTATIES

Het belang van vroegtijdige DNA-screening

Dr. Niels Elbert



Dankzij nieuwe inzichten in de tumorbiologie zijn doelgerichte behandelingen in opkomst voor patiënten met prostaatkanker. Ook wordt steeds meer kennis vergaard over de consequenties van mutaties in genen die betrokken zijn bij homologe recombinatie. Zo liet de CAPTURE-studie zien dat patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker en een mutatie in een aan homologe recombinatie gerelateerd gen slechtere uitkomsten hebben voor alle standaarddeerstelijns-behandelingen dan patiënten zonder een dergelijke mutatie.¹ Internist-oncoloog dr. Niven Mehra (Radboudumc, Nijmegen) nam de bevindingen nader onder de loep en sprak over het belang van vroegtijdige DNA-screening en de plaatsbepaling van doelgerichte behandeling met PARP-remmers bij deze patiënten.

Gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker ('metastatic castration-resistant prostate cancer', mCRPC) is een genetisch heterogene aandoening. Ongeveer een kwart van de patiënten heeft een mutatie in één van de DNA-herstelgenen, waarvan een deel betrokken is bij homologe recombinatie ('homologous recombination repair', HRR). HRR is een belangrijk mechanisme om dubbelstrengsbreuken in DNA te herstellen.² Maar wat zijn de consequenties van mutaties in HRR-gerelateerde genen?

GROTE GEVOLGEN

Mutaties in HRR-gerelateerde genen zijn in verband gebracht met een agressief klinisch beloop en een slechtere overleving bij patiënten met prostaatkanker.³⁻⁶ Mede om die reden is het van belang om de moleculaire biologie van de tumor tijdig in kaart te brengen. Dr. Niven Mehra, internist-oncoloog in het Radboudumc, licht toe: "Bij patiënten met mCRPC zijn mutaties in HRR-gerelateerde genen niet alleen van prognostische waarde, maar ze bieden ook mogelijkheden voor doelgerichte behandeling. Daarnaast kunnen specifiek de

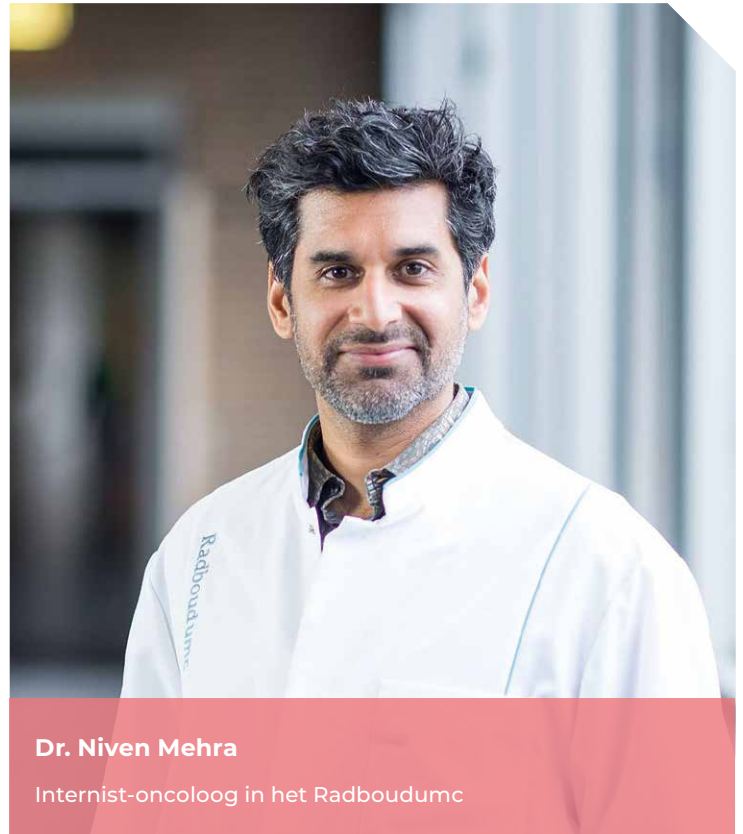
kiembaanmutaties een grote impact hebben op zowel patiënten als hun familie, aangezien deze mutaties gepaard gaan met een erfelijke aanleg voor prostaatkanker en andere vormen van kanker. Ook hebben patiënten met bepaalde somatische of kiembaanmutaties in HRR-gerelateerde genen beduidend slechtere behandeluitkomsten dan patiënten zonder deze DNA-afwijkingen, zo blijkt uit de CAPTURE-studie.”

CAPTURE-STUDIE

Onlangs werden tijdens ASCO 2023 de resultaten gepresenteerd voor cohort 1 van de CAPTURE-studie. Hierin werden de uitkomsten van standaard-eerstelijnsbehandelingen onderzocht bij patiënten met mCRPC, uitgesplitst voor een groep met een *BRCA*-mutatie, een groep zonder *BRCA*-mutatie en een groep met een mutatie in een HRR-gerelateerd gen anders dan *BRCA* (non-*BRCA* HRR-mutatie).

Cohort 1 bestond uit patiënten met mCRPC die hadden deelgenomen aan de prospectieve observationele studies PROREPAIR-B, PROSENZA, PROSTAC of PROSABI. Met behulp van 'next-generation sequencing' werd bij hen gekeken naar somatische mutaties en kiembaanmutaties in een panel van HRR-gerelateerde genen (*BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2*, *PALB2*, *RAD51B* en *RAD54L*). De onderzoekers waren geïnteresseerd in de radiologische progressievrije overleving ('radiographic progression-free survival', rPFS), progressievrije overleving 2 ('progression free survival 2', PFS2) en algehele overleving ('overall survival', OS). PFS2 werd gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en ziekteprogressie tijdens tweedelijnsbehandeling.

Mehra: "DNA-onderzoek werd uitgevoerd bij 729 patiënten, van wie er 96 een *BRCA*-mutatie en 127 een non-*BRCA* HRR-mutatie. Patiënten werden behandeld met een nieuw hormonaal middel (60,4%) of een taxaan (39,6%) als eerstelijns therapie, waaronder docetaxel, cabazitaxel, abirateron en enzalutamide. Meer dan 80% van de patiënten kreeg tweedelijns therapie na ziekteprogressie. Patiënten met een *BRCA*-mutatie hadden een significant slechtere rPFS (mediaan: 7,0 vs. 10,6 maanden; HR: 1,7), PFS2 (mediaan: 12,7 vs. 17,9 maanden; HR: 1,9) en OS (mediaan: 18,1 vs. 27,7 maanden; HR: 2,0), vergeleken met patiënten zonder een dergelijke mutatie. Dat zijn echt klinisch relevante verschillen. Patiënten met een non-*BRCA* HRR-mutatie hadden weliswaar iets betere uitkomsten dan patiënten met een *BRCA*-mutatie, maar nog steeds slechtere uitkomsten ten



Dr. Niven Mehra

Internist-oncoloog in het Radboudumc

opzichte van patiënten zonder mutatie in een HRR-gerelateerd gen.”

VROEGTIJDIGE DNA-SCREENING

Voor Mehra kwamen de resultaten van de CAPTURE-studie niet als een verrassing. "Uit fase III-studies als PROfound, PROpel, TALAPRO-2 en MAGNITUDE was al bekend dat patiënten met een mutatie in een HRR-gerelateerd gen een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder zo'n mutatie.⁷⁻¹¹ Ook verbaast het me niet dat patiënten met de slechtste overleving een *BRCA*-mutatie hebben. Dat is een reden dat ik er in de dagelijkse praktijk naar streef om patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker vroegtijdig te screenen op deze en aanverwante mutaties.”

Wel is Mehra geschrokken van het feit dat patiënten met een mutatie in een HRR-gerelateerd gen slechtere uitkomsten hadden voor alle standaard-eerstelijnsbehandelingen. "Eerder werd gesuggereerd dat je een patiënt met mCRPC en een *BRCA*-mutatie in de eerste lijn prima kunt behandelen met bijvoorbeeld een taxaan en pas later met een PARP-remmer. Daarover had ik al mijn twijfels, maar die werden bevestigd door de resultaten van de CAPTURE- en de TRITON-3-studie. Je wilt immers de

meeste effectieve behandeling geven in een zo vroeg mogelijk stadium. Als je weet dat een patiënt een *BRCA*-mutatie heeft en dat deze mutatie gepaard gaat met een slechte prognose, dan moet je niet met doelgerichte behandeling wachten tot de derde of vierde lijn. Tegen die tijd is de helft van de patiënten al overleden.”

DOELGERICHTE BEHANDELING

Binnen het indicatiegebied prostaatcarcinoom zijn doelgerichte behandelingen, zoals olaparib, niraparib en talazoparib, in opkomst. Monotherapie met de PARP-remmer olaparib wordt al sinds 2020 vergoed voor patiënten met mCRPC en een *BRCA*-mutatie in tumorweefsel of de kiembaan bij wie ziekteprogressie is opgetreden na eerdere behandeling met een nieuw hormonaal middel. Daarnaast heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de combinatie van zowel olaparib als niraparib met abirateron en predniso(lo)n goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met mCRPC bij wie chemotherapie niet klinisch geïndiceerd is.^{12,13} De commissie BOM heeft zich echter nog niet uitgesproken over deze indicatie. De combinatiebehandeling met talazoparib en enzalutamide is onderzocht in een fase III-studie, maar het EMA heeft zich hierover nog niet uitgesproken.¹⁰

“Op basis van de resultaten van de PROpel-studie zal de commissie BOM met een positief advies komen voor de combinatiebehandeling met olaparib en abirateron”, verwacht Mehra. “Overigens wijzen subgroupanalyses op genniveau erop dat niet alleen patiënten met een *BRCA*-mutatie baat hebben bij PARP-remming, maar ook patiënten met een non-*BRCA* HRR-mutatie. Daarom denk ik dat olaparib in combinatie met abirateron en predniso(lo)n vergoed zal worden voor alle patiënten met mCRPC die een mutatie hebben in een HRR-gerelateerd gen. Ook ben ik van mening dat deze combinatiebehandeling de standaarddeerstelijnsbehandeling zou moeten worden voor patiënten met een mutatie in een HRR-gerelateerd gen die voorbehandeld zijn

met ‘upfront’ docetaxel of alleen androgeendeprivatietherapie.”

CONCLUSIE

Binnen het indicatiegebied prostaatcarcinoom komt steeds meer aandacht voor tumorbiologie en doelgerichte behandelingen. Zo blijkt uit de CAPTURE-studie dat patiënten met mCRPC en een *BRCA*-mutatie of een mutatie in een ander HRR-gerelateerd gen slechtere uitkomsten hebben voor alle standaarddeerstelijnsbehandelingen, waaronder docetaxel, cabazitaxel, abirateron en enzalutamide, dan patiënten zonder een dergelijke mutatie. Dit onderstreept volgens dr. Mehra het belang van vroegtijdige DNA-screening bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker. Om ervoor te zorgen dat deze patiënten de meeste effectieve behandeling krijgen in een zo vroeg mogelijk stadium is dr. Mehra van mening dat doelgerichte behandeling met een PARP-remmer – al dan niet in combinatie met een nieuw hormonaal middel – niet uitgesteld moet worden tot een latere behandellijn.

REFERENTIES

1. Olmos D, et al. *J Clin Oncol* 2023;41:5003.
2. Robinson D, et al. *Cell* 2015;161:1215-28.
3. Kote-Jarai Z, et al. *Br J Cancer* 2011;105:1230-4.
4. Gallagher DJ, et al. *Clin Cancer Res* 2010;16:2115-21.
5. Castro E, et al. *J Clin Oncol* 2013;31:1748-57.
6. Leongamornlert D, et al. *Br J Cancer* 2014;110:1663-72.
7. De Bono J, et al. *N Engl J Med* 2020;382:2091-102.
8. Hussain M, et al. *Engl J Med* 2020;383:2345-57.
9. Saad F, et al. *Lancet Oncol* 2023;24:1094-108.
10. Agarwal N, et al. *Lancet* 2023;402:291-303.
11. Chi KN, et al. *J Clin Oncol* 2023;41:3339-51.
12. Lynparza. Bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_nl.pdf.
13. Akeega. Bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_nl.pdf.

Deze bijdrage is mogelijk gemaakt door MSD en AstraZeneca.