

• 前沿 • 热点 •

THE LANCET Oncology: 奥拉帕利较新型内分泌药物对伴有同源重组修复基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疼痛和健康相关生活质量影响的 PROfound 研究: 一项开放标签、随机、3 期研究

邵晋凯¹ 点评

[关键词] 转移性前列腺癌; 去势抵抗性前列腺癌; 奥拉帕利; 疼痛; 健康相关生活质量

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2022.09.013

[中图分类号] R737.25 [文献标志码] A

高达 30% 的转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 患者伴有 DNA 损伤修复基因的有害突变, 最常见的有直接或间接作用于同源重组修复的 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *ATM* 基因^[1]。上述基因突变使其对包括奥拉帕利在内的多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP) 抑制剂敏感。奥拉帕利已获批用于治疗伴 DNA 修复基因突变的多种癌症 (如卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和 mCRPC)^[2]。在 3 期 PROfound 研究中^[3], 对于至少 1 种新型内分泌药物治疗后出现疾病进展, 且伴 *BRCA1*、*BRCA2* 或 *ATM* 突变的 mCRPC 患者 (即队列 A), 奥拉帕利与对照治疗药物 (恩扎卢胺或阿比特龙) 比较, 显著改善了影像学无进展生存期 (radiographic progression-free survival, rPFS) 这一主要研究终点, 也显著延长了总生存期 (overall survival, OS; $HR = 0.69, 95\%CI: 0.50 \sim 0.97, P = 0.02$)^[3]。

mCRPC 患者的预后较差, 治疗目的主要是提高生存率, 并尽可能延长患者最佳健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQOL) 时间^[4-5]。mCRPC 相关症状和情绪负担会严重影响患者生活质量^[5-7]。本研究通过分析 PROfound 研究中预设的患者报告的临床结局, 旨在明确与 2 种对照药物 (恩扎卢胺或阿比特龙) 相比, 奥拉帕利治疗在达到临床获益的同时能否改善患者疼痛和 HRQOL。

1 方法

PROfound 研究是一项开放标签、随机 3 期研究, 对该研究的详细描述既往已有报道^[3]。患者需要在随机分组前第 7 天填写包含 15 项评分域的电子版简明疼痛评估量表 (the Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF), 随后每 4 周 2 次, 直至疾病进展或停止随机分配治疗后 24 周。此外, 患者需要在基线时填写电子版前列腺癌患者生活质量评估 (the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P) 量表, 即 FACT 常规量表 (FACT-General, FACT-G) 针对前列腺癌患者的版本, 以评估 HRQOL, 然后每 8 周评估 2 次, 直至疾病进展或停止随机分配治疗后 24 周。

该研究的结局指标包括: ①至疼痛进展时间 (time to pain progression, TTPP), 定义为从随机分组至疼痛进展 (BPI-SF 第 3 项“24 h 内最严重疼痛”评分增加 ≥ 2 分) 的时间; ②至首次使用阿片类药物治疗癌症相关疼痛的时间, 定义为基线时未接受任何阿片类药物治疗的患者从随机分组至使用阿片类药物治疗癌症相关疼痛的时间; ③HRQOL, 使用 FACT-G 量表的前列腺癌患者版本 FACT-P 量表进行评估。该量表包含 5 个分量表: 身体状况 (7 项)、功能状况 (7 项)、情感状况 (6 项)、社交状况 (7 项) 和前列腺癌其他状况 (12 项), 每个分量表均为从 0 分 (完全没有) 至 4 分 (非常多的) 5 分制评分; ④至首次出现症状性骨骼事件的时间, 定义为从随机分组至出现以下 1 种或多种

¹ 山西省人民医院泌尿外科 (太原, 030012)

引用本文: 邵晋凯. THE LANCET Oncology: 奥拉帕利较新型内分泌药物对伴有同源重组修复基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疼痛和健康相关生活质量的影响 PROfound 研究: 一项开放标签、随机、3 期研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(9): 708-711. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2022.09.013.

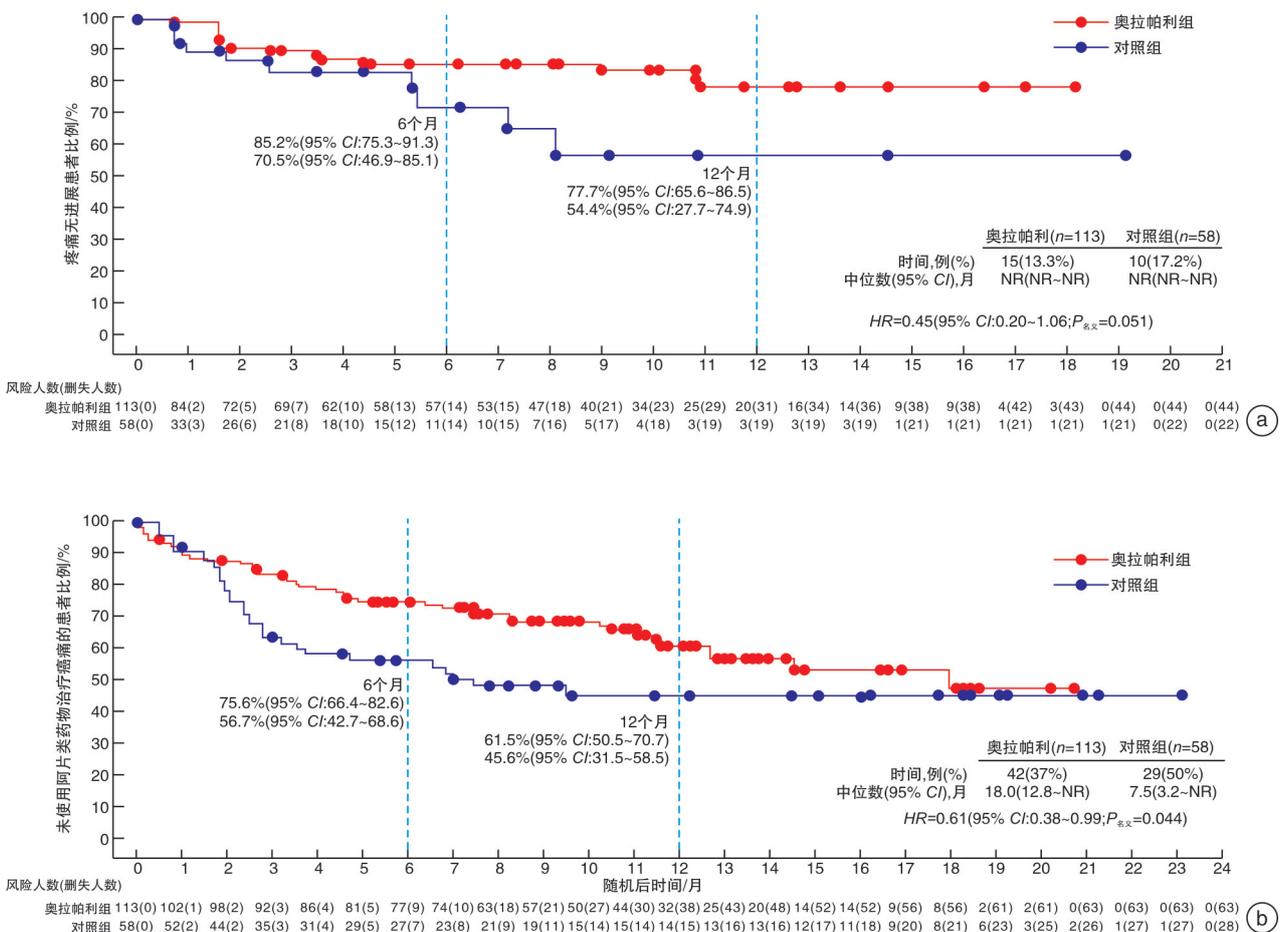
情况的时间,即使用骨放射治疗来预防或减轻骨骼并发症、出现新的症状性病理性骨折、脊髓压迫或肿瘤相关的骨科手术干预。对于患者报告结局,仅分析后续抗肿瘤治疗开始前收集的数据。

2 结果

2017 年 2 月 6 日—2019 年 6 月 4 日,4425 例患者被筛选纳入该研究,其中 387 例(9%)患者入组队列 A 和队列 B,共有 245 例(63%)患者被纳入队列 A 并接受研究治疗。本研究仅报道了队列 A 的研究结果。

队列 A 患者按 2 : 1 随机分配至奥拉帕利组(300 mg, 每日口服 2 次)或对照组[恩扎卢胺(160 mg, 每日口服 1 次)或阿比特龙(1000 mg, 每日口服 1 次)+泼尼松(5 mg, 每日口服 2 次)],最终奥拉帕利组纳入患者 162 例,对照组 83 例。两组患者的总 BPI-SF 依从性均较高,奥拉帕利组 146 例(90%)患者和对照组 77 例(93%)患者完成了 BPI-SF 量表。对于预先确定的基线时未使用阿片类药物的患者(奥拉帕利组 113 例,对照组 58 例),两组患者均未达到中位 TTPP[两组 95% CI

均为未达到~未达到;HR=0.45(95%CI:0.20~1.06), $P_{名义}=0.051$;图 1a]。这些基线时未使用阿片类药物的患者,在 6 个月时,奥拉帕利组预计有 85.2%(95%CI:75.3~91.3)的患者未出现最严重的疼痛进展,而对照组为 70.5%(95%CI:46.9~85.1)。在 12 个月时,奥拉帕利组预计有 77.7%(95%CI:65.6~86.5)的患者未出现最严重的疼痛进展,而对照组为 54.4%(95%CI:27.7~74.9)(图 1a)。同时,奥拉帕利组至首次使用阿片类药物治疗癌症相关疼痛的中位时间较对照组显著延长[18.0 个月(95%CI:12.8~未达到)vs 7.5 个月(95%CI:3.2~未达到);HR=0.61(95%CI:0.38~0.99), $P_{名义}=0.044$;图 1b]。在 4~24 周的所有研究时间点,奥拉帕利组 BPI-SF 疼痛干扰评分的校正后最小二乘平均值变化显著低于对照组。治疗组间的总最小二乘平均值为 -0.85(95%CI:-1.31~-0.39, $P_{名义}=0.0004$),表明与对照组相比,奥拉帕利的干扰较小。7 个疼痛干扰分量表也表明奥拉帕利较对照药物的干扰更小。总人群的疼痛结局与队列 A 的研究结果基本一致。



仅包括基线时未使用阿片类药物的患者。NR: 未达到。

图 1 基线时未使用阿片类药物的患者至疼痛进展时间(a)和至首次使用阿片类药物治疗癌症相关疼痛时间(b)的 Kaplan-Meier 分析

总体上,奥拉帕利组 97 例(60%)患者和对照 44 例(53%)患者完成了 FACT-P 问卷。对 FACT-P 总分的分析表明,基线时治疗组间的 HRQOL 相似。在治疗期间,奥拉帕利组[152 例可评估患者中有 15 例(10%)]的 FACT-P 总分有临床意义改善的患者比例高于对照组[77 例可评估患者中有 1 例(1%);OR=8.32,95%CI:1.64~151.84; $P_{名义}=0.0065$]。总人群 HRQOL 的结果与队列 A 的结果基本一致。至首次出现症状性骨骼事件的中位时间两组均未达到[奥拉帕利组 95%CI:未达到~未达到;对照组 95%CI:7.8~未达到;HR=0.37,95%CI:0.20~0.70; $P_{名义}=0.0013$]。随机分组后 6 个月和 12 个月时,奥拉帕利组未出现症状性骨骼事件的患者数量高于对照组。

3 结论

PROfound 研究是首个证实 PARP 抑制剂对 mCRPC 患者具有显著临床获益的 3 期研究。对于接受新型内分泌药物治疗仍出现疾病进展且伴同源重组修复基因突变的 mCRPC 患者,与 2 种对照药物相比,奥拉帕利可明显改善患者的前列腺癌症状和 HRQOL,进而支持已报道的改善 rPFS 和 OS 的临床获益^[3,8]。HRQOL 是 mCRPC 患者疗效的重要考量因素之一,该研究分析表明,奥拉帕利较 2 种对照药物能更大程度地减轻疼痛并维持 HRQOL,从而更好地控制疾病症状。

点评: mCRPC 预后相对较差,真实世界研究^[9]显示其中位生存期仅为 19.4 个月。除生存期的显著缩短之外,mCRPC 的进展还与疾病症状的加剧相关^[6],而疾病症状的出现和(或)加剧,一方面可导致患者的生理和心理 HRQOL 严重下降并影响日常生活;另一方面又与死亡风险的进一步升高相关。因此,mCRPC 的治疗目标为提高生存率并尽可能长时间地提供最佳的 HRQOL^[4-5]。

PROfound 研究先后 2 次在 *N Engl J Med* 发表研究结果,确证了奥拉帕利可显著延长携带 BRCA1/2 或 ATM 突变 mCRPC 患者的 rPFS 和 OS^[3,8]。此次 PROfound 研究疼痛和 HRQOL 的患者报告结局^[10]发表于 *Lancet Oncol*,是迄今为止报告的 PARP 抑制剂在 mCRPC 的 3 期临床研究中最大的患者报告结局数据。奥拉帕利可降低疼痛进展风险,并延迟首次阿片类药物的使用。HRQOL 是 mCRPC 患者的重要考虑因素,奥拉帕利通过减轻疼痛和更好地保持 HRQOL,从而有效地控制疾病症状,也减少了症状性骨骼相关事件的发生,为其所带来的 rPFS 和 OS 获益提供了有力支撑。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和前列腺癌工作组 3

(PCWG 3)推荐将患者报告结局纳入抗肿瘤治疗临床研究终点^[11-13],在临床实践中,患者报告结局数据对医生的治疗决策至关重要。多项研究^[5,6,13-14]证实,与疾病相关的症状和情绪负担与患者生存率高度相关,这凸显了抗肿瘤治疗改善 HRQOL 并减轻患者疼痛负担的重要性。减轻患者疼痛负担,有效地控制疾病症状并长期维持患者 HRQOL,也能够提高患者对治疗的依从性,从而提升治疗效果。PROfound 作为首个确证 PARP 抑制剂治疗 mCRPC 患者具有显著临床获益的 3 期研究,开启了前列腺癌精准治疗时代,而此项事后分析则提示改善 HRQOL 应与延长生存并列作为 mCRPC 的核心治疗目标,为临床治疗方案的制定提供重要考量依据。

致谢:感谢默沙东(中国)投资有限公司雷有颖和贾晓为本文摘译提供翻译校对支持,感谢上海北翱医药科技有限公司为本文提供辅助编辑工作,感谢默沙东(中国)投资有限公司的支持。

版权声明: 本文原文“Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician’s choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial”,首次发表在 *Lancet Oncol* [2022,23(3):393-405];本次二次发表已取得版权所有© 2022 Elsevier 出版社的同意,对原文进行摘译,不涉及一稿多投及侵犯版权等问題。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. *Cell*, 2015, 161(5):1215-1228.
- [2] McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16):8109-8115.
- [3] de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22):2091-2102.
- [4] Albala DM. Imaging and treatment recommendations in patients with castrate-resistant prostate cancer [J]. *Rev Urol*, 2017, 19(3):200-202.
- [5] Holmstrom S, Naidoo S, Turnbull J, et al. Symptoms and Impacts in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Findings from Patient and Physician Interviews [J]. *Patient*, 2019, 12(1):57-67.
- [6] Burbridge C, Randall JA, Lawson J, et al. Understanding symptomatic experience, impact, and emotional response in recently diagnosed metastatic castration-resistant prostate cancer: a qualitative study [J]. *Support*

- Care Cancer, 2020, 28(7): 3093-3101.
- [7] Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016, 19(2): 111-121.
- [8] Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(24): 2345-2357.
- [9] Shore ND, Laliberté F, Ionescu-Ittu R, et al. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors[J]. Adv Ther, 2021, 38(8): 4520-4540.
- [10] Thierry-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M, et al. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(3): 393-405.
- [11] US Food & Drug Administration. Guidance for Industry: clinical trials endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [EB/OL], (2007-05) [2021-08-31]. <https://scimega.com/downloads/industry-reports/2007-05-Clinical-Trial-Endpoints-for-the-Approval-of-Cancer-Drugs-and-Biologics.pdf>.
- [12] European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [EB/OL], (2014-06-17) [2021-08-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf.
- [13] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12): 1402-1418.
- [14] Beer TM, Miller K, Tombal B, et al. The association between health-related quality-of-life scores and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Exploratory analyses of AFFIRM and PREVAIL studies[J]. Eur J Cancer, 2017, 87: 21-29.
- (收稿日期: 2022-07-21)

读者 · 作者 · 编者

作者署名规范

作者是指对医学论文做出了实质性贡献的人(包括自然人、法人或组织)。作者必须同时满足国际医学杂志编辑委员会规定的以下 4 条标准:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。④除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责者。未同时满足全部 4 条标准的人应该被志(致)谢,而且只能被(志)致谢。

通信作者:指课题的负责人,承担课题的经费、设计;对选题的先进性、首创性、实验设计和方法的合理性、结论的可信性、严谨性等负首要责任;在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。对多中心或多学科协作研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。一般情况下,增加的通信作者应是合作研究的不同研究机构或不同研究小组的学术负责人。

集体作者:指一些多作者组成的大型团队将作者署名为团队名称,或署以团队名称加上各个作者的姓名。如:多中心研究、临床随机对照研究、指南、共识等。一般署名集体名称外,还应著录项目责任作者、通信作者和执笔者或协调者。

作者排序原则上以贡献大小为先后排序,由论文署名作者在投稿前共同商定,投稿后原则上不得变更。确需改动时,必须出示该论文产出单位证明、所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明,以及所有作者贡献声明。