

považuje výskyt tří nádorů v jedné rodině, u tří za sebou následujících generací nebo u dvou a více mužů s diagnózou KP před 55 lety věku (2). Genomická nestabilita je jedním z charakteristických znaků nádorového procesu a je běžně způsobena defektními cestami pro opravy poškozené DNA, včetně mutací v genech účastnících se v opravách pomocí homologní rekombinace (homologous recombination repair – HRR). Prevalence zárodečných mutací u pacientů s mCRPC dosahuje 12 % a somatických dokonce 20–25 %, na rozdíl od lokalizovaného KP, kde dosahuje 3,5 %, respektive 8 %. Nejčastěji detekovanou mutací v HRR genech je u mCRPC BRCA2 (44 %), ATM (13 %), CHEK2 (12 %) a BRCA1 (7 %). Je nutné zmínit, že pacienti s mutacemi mají obecně agresivnější onemocnění s horší prognózou a kratším přežitím (3). Proto by alespoň pacienti s KP měli být již v době diagnózy metastatického postižení, nejpozději však při vstupu do kastrace rezistentní fáze, geneticky testováni. Podle Modré knihy z roku 2023 jsou indikace pro genetické vyšetření: a) ≥ 2 případy KP prostaty u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku ≤ 55 let, b) ≥ 3 případy KP u blízkých příbuzných v jakémkoli věku, c) KP (Gleason ≥ 7 nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případů karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných. Doporučuje se multigenové testování obsahující minimálně BRCA1, BRCA2, HRR mutace (ATM, PALB2, CHEK2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, FANCL, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) a MSI (HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2). Preferováno je testování z recentní biopsie, případně testování cirkulující nádorové DNA (4).

Mechanismus účinků PARP inhibitorů

Nukleární enzymy PARP představují skupinu bílkovin, které se účastní identifikace a buněčné odpovědi na zlomy v jednořetězcové DNA (single-strand DNA breaks), zatímco dvouřetězcové zlomy jsou opravené buď pomocí procesu HRR nebo nehomologním spojováním konců (non-homologous end joining – NHEJ). Inhibitory PARP jsou tzv. terčová léčiva, která inhibují mechanismus opravy DNA PARP a jsou letální pro nádory

s HRR mutacemi. Neopravené jednořetězcové zlomy DNA, způsobené inhibicí PARP, tj. zachycením PARP v DNA stejným léčivem, a dále nahromadění dvouřetězcových zlomů, které jsou neefektivně opravovány procesem NHEJ, jsou hlavními příčinami úmrtí buňky s defektní cestou HRR, prokázanou u řady pacientů s mCRPC. Zejména BRCA1 a BRCA2, které působí na kaskádu PARP1 v jedné ze dvou hlavních cest pro opravu dvouřetězcových zlomů DNA, jsou klíčové pro udržení genomové integrity. Proto jsou buňky se zárodečnými nebo somatickými mutacemi BRCA1/2 vysoce zranitelné vůči inhibici PARP (3). Schéma účinku PARP inhibitorů uvádíme na obrázku 1.

Olaparib v léčbě CRPC

Nejvíce klinických dat a zkušeností máme s prvním preparátem v třídě PARP inhibitorů

rů olaparibem. V prosinci 2014 byl olaparib schválen v USA úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu pacientek s BRCA pozitivním karcinomem prsu po nejméně třech předchozích liniích chemoterapie. O čtyři roky později udělil FDA povolení pro léčbu ovariálního karcinomu stejného klinického průběhu. V současnosti má olaparib v ČR stanovenou úhradu pro udržovací léčbu pacientek s relabujícím nádorem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem po nejméně dvou platinových režimech chemoterapie a pro specifickou skupinu pacientek s karcinomem prsu (5). V roce 2019 obdržel olaparib schválení FDA pro léčbu určitých pacientů s karcinomem pankreatu a konečně v roce 2020 první povolení pro léčbu mužů s mCRPC a HRR pozitivními mutacemi (HRRm) po předchozí léčbě enzalutamidem nebo abirateronem.

Obr. 1. Mechanismus účinku PARP inhibitorů (upraveno podle 3)

