

na dobu zástavy cyklu ve fázi G2-M. Při homologní rekombinaci se používá sesterská chromatida jako templat pro přesnou opravu DNA za pomoci multiproteinového komplexu obsahujícího BRCA 1, BRCA 2, RAD51, PALB2, RAD52, RAD54, XRCC2, XRCC3 a další molekuly (6, 7). Pokud je opravný proteinový aparát nefunkční díky vrozené nebo somatické mutaci, tím větší cytotoický efekt iPARP lze očekávat.

Řada hereditárních nádorových syndromů je asociována právě s poškozením regulátorů či efektorů opravných enzymatických procesů, např. mutace ATM, BRCA 1, BRCA 2, TP53, PALB2, CHEK1/2, RAD50, RAD51, FANCA/C/D2/E/F/G/L, ARID1A, ATRX a mnoho dalších (6, 7). Analogicky stejné mutace mohou vzniknout somaticky přímo v buňkách tumoru. Nadměrná aktivita enzymatického systému PARP v poškozených buňkách vede k velké spotřebě NAD⁺, který je nezbytným kofaktorem fungování PARP, historicky deriváty nikotinamidu byly první generací inhibitorů PARP (6).

iPARP nové generace zahrnují preparáty s vyšším účinkem a lepšími farmakologickými vlastnostmi: olaparib, niraparib, veliparib, rucaparib, talazoparib. Obecně hlavním nežádoucím účinkem iPARP je útlum krvetvorby (6).

iPARP v preklinických studiích pro léčbu karcinomu endometria (EC)

Využití iPARP u karcinomu endometria předcházely studie zkoumající biomarkery pro jejich aplikaci, tedy přítomnost deficitu homologní rekombinace (HRD) v buněčných liniích této velmi heterogenní skupiny EC. V roce 2019 Heeke et al. (14) provedl genetické vyšetření buněk 5 540 karcinomů endometria metodou Next Generation Sequencing (NGS) a výsledek ukázal, že nejvíce mutací bylo v genech ARID1A (27%), ATM (4,62%), ATRX (3,13%) a BRCA 2 (3,05%) (7). Jiné výzkumné skupiny se zabývaly významem somatických mutací proteinu PTEN, který je v defektní formě extrémně frekventní ve skupině POLE mutovaných EC s excelentní prognózou. Shen et al. zjistili, že deficit PTEN pravděpodobně souvisí s mutací enzymu RAD51, který se účastní HRD (7).

Na protein PTEN se poté zaměřilo ještě mnoho preklinických studií s kontroverzními výsledky. Výzkumné skupiny Dedes et al. (9)

a Philip et al. (10) prokázaly souvislost mezi deficitním PTEN a senzitivitou k iPARP, naopak Miyasaka et al. tuto asociaci neprokázal (11).

Studie na myších modelech rovněž vedly k zajímavým výsledkům (Janzen et al.) (15): ve skupině myši s EC PTEN deficitním měl lepší výsledky při podání iPARP u myši s nízkou hladinou estrogenu než ve skupině myši se stejným EC avšak s vysokou hladinou estrogenu. Dalším výzkumem bylo zjištěno, že čím vyšší hladiny estrogenu, tím větší exprese proteinu RAD51 a jeho přesun k místům poškozené DNA. To odpovídá získaným nálezům: více proteinu RAD51 v PTEN deficitních buňkách EC u myši s vysokou hladinou estrogenů. Výsledek vede k předpokladu dobrého efektu podání iPARP zároveň s antiestrogenní terapií (7, 15).

Dále bylo preklinicky zjištěno, že poškození DNA podporuje imunitní systém upregulací PD-1 (protein programované buněčné smrti) a zvyšuje expresi PD-L1 (ligandu pro PD-1). Např. Jiao et al. (16) prezentovali data o synergickém účinku iPARP na expresi PD-L1 a infiltraci nádorových buněk T lymfocyty. Z této znalostní báze se jeví, že účinnou léčebnou strategií bude kombinace iPARP s checkpoint inhibitory (7, 16).

iPARP v klinických studiích

Kromě komentovaných kazuistických případů (např. Forster et al. (12) a Gockley et al. (13) se v revidované literatuře dostupné v databázi PubMed a clinicaltrials.gov nacházejí soudobé běžící klinické studie, a ukončené studie, které hodnotí efekt iPARP u pokročilého, metastatického nebo recidivujícího EC v monoterapii a v kombinaci s ostatními skupinami terapeutik ale i s radioterapií. Níže uvedené informace zdaleka nejsou kompletní, jedná se spíše o ilustrační přehled. Dle databáze clinicaltrials.gov v současné době probíhá nábor do 17 studií a uzavřeno je 28 klinických studií s uvedenou tematikou (17).

1. iPARP v monoterapii

Olaparib v monoterapii je testován ve studii UTOLA (18) – placebem kontrolovaná dvouramenná klinická studie fáze 2, porovnávací olaparib versus placebo v udržovací léčbě po chemoterapii založené na platinovém derivátu u pacientek s pokročilým, metastatickým, recidivujícím EC s HRD. Pacientky

dostávají 300 mg olaparibu 2× denně p.o. do progresu nebo do netolerovatelné toxicity. Primárním endpointem klinické studie je prodloužení intervalu do progresu onemocnění (PFS). Tento parametr byl dle publikovaných výsledků vyšší ve skupině s olaparibem (5,4 měsíců; 90% CI = 3,6–9,6) oproti skupině s placebem (3,6 měsíců; 90% CI = 1,8–4,9) se závěrem: olaparib může prodloužit PFS u pacientek HRD pozitivním EC (7, 18).

V podobném designu byly testovány i rucaparib a talazoparib (17).

2. iPARP v kombinaci i checkpoint inhibitory (ICs) a s antiangiogenním preparátem

ICIs dostarlimab a pembrolizumab přinesly od dob konvenční chemoterapie významný posun v prognóze pro pacientky s pokročilým, metastatickým a recidivujícím EC. Jejich podávání je již soudobým standardem a je ukotveno i v doporučených postupech České onkologické společnosti (ČOS) – Modrá kniha Linkos (8).

Dostarlimab (Jemperi®) – protilátka proti PD-1 ze skupiny checkpoint inhibitorů vstupuje do léčebného portfolia u progredujícího a metastatického karcinomu endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H) u dospělých pacientek, u kterých došlo k progresi v průběhu léčby režimem obsahujícím platinu nebo po jejím skončení. Účinnost a bezpečnost dostarlimabu jako monoterapie byla ověřena klinickou studií GARNET.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1. Jako preparát Keytruda® se podává u pacientek s pokročilým nebo recidivujícím EC s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii. V současné době se podává v kombinaci s antiangiogenním preparátem lenvatinib. Tato terapie se opírá o výsledky klinické studie fáze I/II – Makker Vicky et al. publikované v r. 2020 (KEYNOTE-146/Study 11, NCT02501096) (27), kde byla testována kombinace **lenvatinib (20 mg denně p.o.), a pembrolizumab 200 mg i.v. 1× za 3 týdny** u pacientek s recidivujícím pokročilým karcinomem