

endometria. Tato kombinace měla významný efekt i u MSS subtypu karcinomu (Tab. 1).

V následující tabulce 2 uvádíme některé klinické studie kombinující iPARP, ICIs a +/- antianigogenní preparát bevacizumab u progredujícího, metastatického nebo recidivujícího EC.

DOMEC (19) je prospektivní multicentrická studie fáze II, která má za cíl ověřit účinnost olaparibu v kombinaci s durvalumabem (anti PD-L1) u pacientek s progredujícím, metastatickým nebo rekurentním EC, u kterých selhala předchozí chemoterapie, nebo které nemohou chemoterapii podstupovat. Pacientky dostávají 300 mg olaparibu 2× denně p.o. à 1 500 mg durvalumabu i.v. v intervalu 28 dnů. Primárním endpointem je parametr PFS (19).

ENOBARR (22) je nerandomizovaná studie fáze II zkoumající účinnost a bezpečnost rucaparibu v kombinaci s atezolizumabem a bevacizumabem u pacientek s progredujícím, metastatickým a rekurentním EC. Teoretická báze studie se opírá o předpoklad, že hypoxie navozená antiangiogenním preparátem způsobuje deficit v kaskádách homologní rekombinace, čímž se taková buňka stává více náchylná k dobrému účinku inhibitoru PARP. Ve studii pacientky dostávají 600 mg rucaparibu p.o. 2× denně, bevacizumab 15 mg/kg i.v. v D1 každého cyklu, který trvá 21 dnů a dále dostávají atezolizumab v dávce 1 200 mg i.v. každý D1 cyklu. Primárním endpointem je počet pacientek odpovídajících na léčbu (ORR – overall response rate) (7, 22).

3. iPARP v kombinaci s konjugátem monoklonální protilátky a cytostatika

Klinická studie fáze I, ve které se kombinuje mirvetuximab soravtansin a rucaparib u pacientek s recidivujícím endometriálním, ovariálním, tubárním nebo primárním peritoneálním karcinomem (7, 25).

4. iPARP v kombinaci s ostatními preparáty cílené terapie

Niraparib v kombinaci s copansilibem (inhibitor fosfatidylinozitol-3-kinázy) (23) u pacientek s recidivujícím endometriálním, ovariálním tubárním nebo primárním peritoneálním karcinomem (23).

Tab. 3. Vybrané klinické studie kombinující iPARP a ICIs, simplifikovaný zápis (7, 17)

iPARP	ICIs	Popis klinické studie	Fáze klinické studie
Olaparib	Durvalumab	DOMEC	II
Rucaparib	Nivolumab	Rucaparib a nivolumab u pacientek s karcinomem endometria a u pacientů s karcinomem prostaty	I/II
Rucaparib	Atezolizumab a bevacizumab	ENOBARR	II
Talazoparib	Avelumab	Avelumab u pacientek s MSS, MSI-H a POLE mutovaným EC. Talazoparib u pacientek s MSS EC	II
Niraparib	Dostarlimab	Niraparib a dostarlimab nebo niraparib samostatně	II

Olaparib v kombinaci s cediranibem – anti-VEGF protilátka, design tříramenné studie fáze II (24).

Studie COPELIA (20) pro pacientky s pokročilým metastatickým nebo recidivujícím EC randomizuje do 3 kohort. V kohortě A pacientky dostávají paclitaxel weekly v dávce 80 mg/m² D1, D8, D15 v intervalu 28 dnů celkem 6 cyklů. V kohortě B dostávají pacientky cediranib (anti-VEGF protilátka) v dávce 20 mg denně celkem 28 dnů v kombinaci s 6 cykly paclitaxelu. V kohortě C dostávají pacientky cediranib 20 mg denně p.o. a olaparib 300 mg 2× denně p.o. po dobu 28 dnů. Primárním endpointem studie je parametr PFS (20).

5. iPARP v kombinaci s radioterapií

Talazoparib s radioterapií u pacientek s lokální recidivou gynekologické malignity včetně endometriálního karcinomu (7).

6. iPARP v kombinaci s konvenční chemoterapií

Metronomické podávání cyklofosfamidů (chronické dlouhodobé podávání nižších dávek ve vyšší frekvenci bez prodloužených pauz) v kombinaci s metforminem a olaparibem (ENDOLA). Cyklofosfamid podávaný v metronomickém modu zvyšuje antiproliferativní účinek olaparibu. Metformin přes inhibici mTOR dráhy rovněž zvyšuje antiproliferativní účinek olaparibu (26).

7. iPARP v kombinaci s konvenční chemoterapií a s ICs

Klinická studie fáze III DUO-E kombinující ve tříramenném designu chemoterapii

v režimu paclitaxel/karboplatina v kombinaci s durvalumabem u pacientek s nově zachyceným pokročilým EC nebo s recidivujícím EC. Ramena se liší podle preparátu použitého v maintenance: rameno s placebem v maintenance, rameno s durvalumabem v maintenance, rameno s durvalumabem a olaparibem v maintenance. Výsledky byly publikovány v říjnu 2023: k významnému prodloužení endpointu PFI došlo v obou testovaných ramenech s durvalumabem s i bez olaparibu (28). Nově právě na základě výsledků studie DUO-E je olaparib v České republice registrován k podávání v maintenance terapii u pacientek s pokročilým nebo rekurentním EC, které neprogredovaly na systémové terapii: paclitaxel, karboplatina, durvalumab.

Diskuze

iPARP změnilo osudy žen s karcinomem vaječníku, vejcovodu a primárním peritoneálním karcinomem zlepšením parametrů PFS a OS (overall survival – celkové přežití). Podání, dávka a časování je přesně určeno a závisí na klinickém stadiu onemocnění, senzitivitě k platinové chemoterapii a především na přítomnosti germinální nebo somatické mutace BRCA 1/2. Zároveň probíhá mnoho klinických studií s cílem ověřit účinnost iPARP i u jiných gynekologických malignit včetně EC. Přestože ještě nejsou k dispozici přesvědčivá data, na základě klinických zkušeností s podáváním iPARP lze předpokládat, že budou velmi dobře fungovat u nádorů s deficitem homologní rekombinace (HRD). Dle již uvedených výzkumů v tomto sdělení je u EC zřejmá souvislost mezi deficitem tumor