

PARP inhibitory v terapii pokročilého, metastatického nebo recidivujícího karcinomu endometria

Monika Náležinská^{1,2}, Josef Chovanec^{1,2}

¹Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno

²Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Poznatky o molekulárních subtypech karcinomu endometria (EC) vedly v posledních několika letech k velkým změnám v klasifikačním systému, v prognostických skupinách a ve svém důsledku v terapeutických postupech u pacientek s pokročilým, metastatickým a recidivujícím karcinomem endometria. Nejvýznamnějším posunem v obtížně léčitelné kohortě pacientek s pokročilým, metastatickým a recidivujícím EC od dob konvenční chemoterapie je jednoznačně kombinace checkpoint inhibitoru pembrolizumabu s antiangiogenním preparátem lenvatinibem, nezávislá na přítomnosti mikrosatelitové nestability (MSI) nádorových buněk. Ve skupině MSI-high karcinomů se jako velmi úspěšné jeví podání dostarlimabu v monoterapii. iPARP byly vyšetřovány v mnoha terapeutických designech a je evidentní, že jejich léčebné využití bude u pacientek s EC s deficitem v homologní rekombinaci, bez ohledu na BRCA status. Mechanismus účinku iPARP je u pacientek s EC založený na frekventní přítomnosti PTEN mutace a mutace TP53, jež souvisí právě s deficitem v homologní rekombinaci. iPARP mají jednak vlastní cytotoxický účinek a jednak senzitivizují buňky EC k účinkům checkpoint inhibitorů. Ve sdělení je sumarizována současná evidence o preklinickém výzkumu a klinickém využití iPARP u pacientek s pokročilým, metastatickým a rekurentním EC. Nově je v České republice olaparib schválen k podávání v udržovací léčbě v kombinaci s durvalumabem u pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním EC (mismatch repair proficientním – pMMR), které neprogredovaly na I. linii systémové terapie v kombinaci paclitaxel, karboplatina a durvalumab.

Klíčová slova: gynekologická onkologie, karcinom endometria, PARP inhibitory, checkpoint inhibitory, mutace PTEN, mutace p53, deficit homologní rekombinace.

Current status of PARP inhibition in advanced, metastatic and recurrent endometrial cancer

Knowledge of molecular subtypes of endometrial cancer (EC) has led to major changes in the classification system, prognostic groups and, as a result, in therapeutic procedures in patients with advanced, metastatic and recurrent endometrial cancer (EC) in the last few years. The most significant shift in the difficult-to-treat cohort of patients with advanced, metastatic and recurrent EC since conventional chemotherapy is clearly the combination of the checkpoint inhibitor pembrolizumab with the antiangiogenic agent lenvatinib, independent of the presence of microsatellite instability (MSI) of tumor cells. In the MSI-high group of carcinomas, the administration of dostarlimab monotherapy appears to be very successful. iPARPs have been investigated in many therapeutic designs and it is evident that their therapeutic use will be in EC patients with homologous recombination deficiency, regardless of BRCA status. The mechanism of action of iPARP in EC patients

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):305-310

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.063>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 13. 9. 2024

MUDr. Monika Náležinská

monika.nalezinska@mou.cz

is based on the frequent presence of PTEN mutation and TP53 mutation, which is related to the deficit in homologous recombination. iPARPs have both their own cytotoxic effect and sensitize EC cells to the effects of checkpoint inhibitors. The article summarizes the current evidence on preclinical research and clinical use of iPARP in patients with advanced, metastatic and recurrent EC. In the Czech Republic, olaparib is newly approved for administration in maintenance therapy in combination with durvalumab in patients with primarily advanced or recurrent EC (mismatch repair proficient – pMMR) who have not progressed on first-line systemic therapy in combination with paclitaxel, carboplatin and durvalumab.

Key words: gynaecologic oncology, endometrial carcinoma, PARP inhibitors, PTEN mutation, P53 mutation, homologous recombination deficiency, immune checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom endometria (EC) je nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence v České republice za rok 2021 je udávána 33,9 nových případů za rok na 100 000 žen. To v absolutních číslech představuje 1806 nových pacientek na 100 000 žen za rok. Naopak mortalita tohoto onemocnění je považována za nízkou (6,21 zemřelých pacientek na 100 000 žen za rok 2021). Incidence má mírně vzrůstající nebo kolísající dynamiku, etiologie vzestupu incidence je multifaktoriální, avšak za velmi významný faktor je považováno abnormální množství tělesného tuku (Graf 1) (1).

EC vzniká v onkogenně mutovaných buňkách sliznice dělohy – v endometriu. Typicky se vyskytuje u postmenopauzálních žen. Převažuje typ karcinomu, který se vyvíjí vlivem proliferativního účinku vysokých hladin extraovariálního estradiolu. U postmenopauzálních žen estradiol vzniká biochemickou cestou v buňkách tukové tkáně ze steroidů účinkem aromatázových enzymatických systémů. Tím se částečně vysvětluje nárůst incidence tohoto typu karcinomu v souvislosti s narůstající obezitou populace žen po menopauze. Nikoliv vzácně se vyskytují i typy bez hormonální etiopatogenetické souvislosti a smíšené typy karcinomů. Nutno je také zmínit situace, kdy se karcinom endometria vyvíjí u nosiček hereditárních nádorových syndromů: Lynchův syndrom II. U těchto pacientek je typická dřívejší manifestace onemocnění, obvykle o dekádu dříve. Preventivně je možno těmto nosičkám (kromě frekventních kontrol) nabídnout odstranění dělohy po ukončení reprodukčních plánů, ideálně po 40. roce věku.

Velmi často se onemocnění projeví vaginálním krvácením v menopauze a zpravidla toto krvácení bývá projevem časného – potenciálně dobře kurabilního onemocnění.

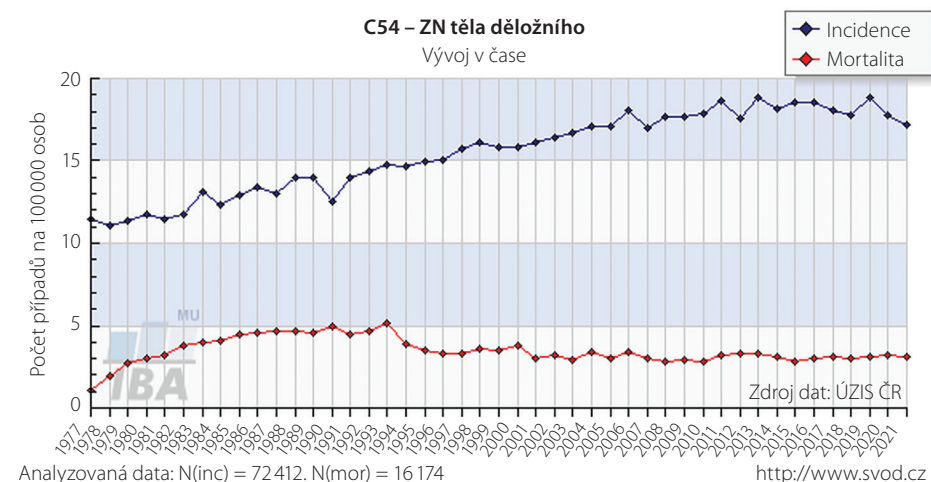
Většina EC je diagnostikována v časném stadiu s excelentním 5letým přežitím 95 %. Pokud není onemocnění rozpoznáno, nebo jsou příznaky jinak zanedbávány, šíří se karcinom endometria jednak prorůstáním do stěny dělohy a do pánve, do čípku děložního a do pochvy. Další metastatickou cestou je šíření lymfaticky. Pacientky s metastatickým onemocněním mají statisticky nižší 5leté přežití – 16 %, vyšší riziko recidivy a vyšší pravděpodobnost recidivy mimo pánev. Pacientky s recidivou onemocnění mají 5leté přežití 55 %, pokud se jedná o recidivu v oblasti pánve. Pacientky se recidivou mimo pánev mají 5leté přežití 17 %. Uvedené statistické parametry mají ale pro jednotlivé pacientky omezenou interpretovatelnost a to v závislosti na jejich klinickém stavu a předlčení, rozsahu postižení, věku, molekulárních parametrech nádoru a doby, která uplynula od poslední léčby (2). Nové modality systémové onkologické léčby: imunoterapie a cílená léčba jsou aplikovány právě v situaci pokročilého, metastatického a recidivujícího EC.

V současné době standardní systémová terapie u pacientek s pokročilým a recidivujícím karcinomem endometria zahrnuje

v první linii podání konvenční chemoterapie v režimu packlitaxel a karboplatina. V druhé linii u hypermutovaného MSI-H/dMMR karcinomu endometria, se podává dostarlimab v monoterapii. V kombinované terapii bylo nejlepších výsledků dosaženo podáváním antiangiogenního preparátu lenvatinibu a checkpoint inhibitoru pembrolizumabu, nezávisle na mutačním stavu buněk karcinomu. Nově potom dle publikovaných výsledků z června 2023 je popsána signifikantní synergická účinnost kombinace dostarlimab + karboplatina s paklitaxelem v kohortě pacientek s hypermutovaným typem karcinomu (3). Imunoonkoterapie u karcinomu dělohy se věnuje i HER2 overexpresi u HG endometrioidních karcinomů, serózních karcinomů a karcinosarkomu. Průkaz HER2 overexprese otevírá možnost podávání trastuzumabu samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií (8).

Soudobý pohled na skupinu karcinomů endometria se od r. 2020 rozšiřuje o parametry molekulární analýzy a doplňuje stávající histopatologické a klinické hodnocení s přímým dopadem na diagnosticko-terapeutické protokoly (4). Molekulární klasifikace tak poskytuje nezávislou prognostickou informaci

Graf 1. Vývoj incidence a mortality u karcinomu endometria (1)



k tradičním klinicko-patologickým parametrům. K molekulárním parametrům, které patří do nového testování, se řadí mutační analýza genu p53, mutační analýza genu POLE (DNA polymeráza epsilon, ε), mutační analýza genů mismatch repair systému (MMR), resp. mikrosatelitové nestability (Tab. 1).

Systémová léčba u karcinomů endometria patří do armamentaria metastatického a recidivujícího onemocnění. Pro časná stadia je základní léčebnou metodou operační výkon v rozsahu radikální hysterektomie s bilaterální adnexektomií a s vyšetřením sentinelových uzlin. Je snahou provádět výkony minimálně invazivně, laparoskopicky a roboticky. Robotická operativa má své nesporné výhody u pacientek s vysokým BMI, zejména při hodnotách nad 40. Adjuvantní radioterapie slouží ke zvýšení lokální kontroly onemocnění. Molekulární klasifikace představuje nástroj, který rozkrývá diskutabilní histopatologické případy a představuje vodítko k zamezení především over-treatmentu pacientek a z něj plynoucích omezení na kvalitu života a morbiditu. Molekulární prognostické parametry byly implemento-

Tab. 1. Simplifikovaná molekulární klasifikace karcinomů endometria (4)

Molekulární subtyp	Charakteristika
1. POLE ultramutovaný	Prognosticky příznivý znak, tyto nádory mívají vysokou přítomnost TILs a jsou potenciálně citlivé k imunoterapeutikům
2. Deficitní MMR/MSI	Nalezeny defekty v genech opravného systému mismatch repair – patří do Lynchova syndromu, resp. nalezena mikrosatelitová nestabilita. Vysoká přítomnost TILs značí potenciální citlivost k imunoterapeutikům
3. Copy number low	Bez specifického molekulárního profilu, bez TILs
4. Copy number high	S mutacemi genu p53, negativní prognostický znak, bez TILs

vány do nové FIGO klasifikace karcinomu endometria – FIGO 2023 (Tab. 2) (5).

PARP inhibitory

Inhibitory poly-ribozo-adenozo polymerázy (iPARP) – inhibitory opravného enzymatického aparátu DNA, vedou k akumulaci kritických mutací v DNA nádorové buňky a k mitotické katastrofě a smrti buňky. Patří do portfolia cílené terapie (target therapy). Mají jednak vlastní cytotoxický účinek a jinak senzitivizují nádorové buňky vůči chemoterapii, radioterapii a k účinku cílených léčiv i imunoterapie (6). V soudobé onkologii jsou součástí terapeutických postupů v léčbě karcinomu ovaria, prsu, prostaty a pankreatu.

Stručně k mechanismu účinku iPARP: obecně v DNA mohou vzniknout tato poško-

zení: poškození bází, vznik abazických segmentů, jednoduché zlomy a dvojité zlomy. Poškození DNA vyvolává celou řadu evolučně starých dějů včetně zástavy průchodu buněčným cyklem a aktivace oprav. V případě masivního poškození DNA buňka umírá. Nejzávažnější poškození – dvojité zlomy se opravují jednak prostým spojováním – nehomologní spojování konců DNA a za druhé homologní rekombinací. Důležité je zmínit i funkční protein – tumor supresorový transkripční faktor p53, který aktivuje širokou paletu cílových proteinů včetně cyklin-dependentních kináz. Zejména jsou to cyklin dependentní kinázy p21, které zastavují buněčný cyklus ve fázi G1-S. Jiný kinázový systém zastavuje cyklus ve fázi G1-2 a G2-M. Proces homologní rekombinace je omezený pouze

Tab. 2. Nová FIGO Klasifikace karcinomu endometria (5)

2023 FIGO staging of cancer of the endometrium	
Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease
IA1	Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium
IA2	Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI
IA3	Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI
IC	Aggressive histological types limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis
IIIA1	Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria)
IIIA2	Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum
IIIB1	Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria
IIIB2	Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both
IIIC1	Metastasis to the pelvic lymph nodes
IIIC1i	Micrometastasis
IIIC1ii	Macrometastasis
IIIC2	Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes
IIIC2i	Micrometastasis
IIIC2ii	Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

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, porovnávající 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

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 fosfatidylinositol-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 změnily 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

supresorového PTEN genu a HRD. Mutace genu PTEN souvisí s chyběním proteinu RAD51, který má klíčovou roli v systému homologní rekombinace. Mutace v p53 jsou obtížně interpretovatelné, p53 jako strážce genomu je odpovědný za genovou stabilitu. Z preklinických studií u EC se jeví, že mutovaný p53 rovněž zasahuje do ztráty funkce proteinu RAD51 s důsledkem na systém homologní rekombinace. iPARP budou fungovat u POLE-ultramutovaného EC, MSI-H a copy-number low EC, které jsou asociované s mutovaným PTEN. iPARP ale budou fungovat i u skupiny

copy-number-high s mutovaným p53. PTEN a p53 mají zásadní roli v mechanismu homologní rekombinace. Navíc iPARP zvyšují účinnost checkpoint inhibitorů upregulací receptorů PD-L1.

Závěr

Vědecké poznání a změny v diagnosticko-terapeutických protokolech jsou u EC nejturbulentnější ze všech gynekologických malignit. V posledních 5 letech jsme zažili novou klasifikaci uvnitř skupiny EC na základě molekulárních prognostických parametrů, na kterou úzce nava-

zuje terapeutický management ve snaze maximálně zamezit over-treatmentu u pacientek. Na tato poznání navazuje i nová klasifikace FIGO, do které jsou zavzaté molekulární prediktory. Z výše uvedené evidence je zřejmé, že iPARP budou mít důležitou roli v léčebných strategiích progredujícího, metastatického a rekurentního EC a to zejména jako součást kombinovaných režimů. Nově přicházejí do maintenance terapie analogicky s high grade serózním adenokarcinomem ovaria. Pro vysoce předléčené pacientky je jistě z hlediska compliance příjemné, že se jedná o perorální preparáty.

LITERATURA

- SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat). Available from: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>. [cited 3. 3. 2024].
- Xu Y, Burmeister C, Hanna RK, et al. Predictors of survival after recurrence in women with early-stage endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:1137-1142.
- Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
- Dundr P, Cibula D, Doležel M, et al. Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. *Ceska Gynekol*. 2021;86(4):264-272.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Oct 6. PMID: 37337978.
- Klener P jr, Klener P. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada Publishing a.s., 2013:53-56.
- Musacchio L, Caruso G, Pisano C, et al. PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020;12:6123-6135. doi: 10.2147/CMAR.S221001. PMID: 32801862; PMCID: PMC7383016.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/29-16-zhoubny-novotvar-tela-delozniho-c54/>. [cited 3. 3. 2024].
- Dedes KJ, Wetterskog D, Mendes-Pereira AM, et al. PTEN deficiency in endometrioid endometrial adenocarcinomas predicts sensitivity to PARP inhibitors. *Sci Transl Med*. 2010;2(53):53ra75. doi: 10.1126/scitranslmed.3001538. PMID: 20944090.
- Philip CA, Laskov I, Beauchamp MC, et al. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathway sensitizes endometrial cancer cell lines to PARP inhibitors. *BMC Cancer*. 2017;17(1):638. doi: 10.1186/s12885-017-3639-0. PMID: 28886696; PMCID: PMC5591502.
- Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, et al. Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2014;14:179. doi: 10.1186/1471-2407-14-179. PMID: 24625059; PMCID: PMC4007824.
- Forster MD, Dedes KJ, Sandhu S, et al. reatment with olaparib in a patient with PTEN-deficient endometrioid endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(5):302-306. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.42. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21468130.
- Gockley AA, Kolin DL, Awtrey CS, et al. Durable response in a woman with recurrent low-grade endometrioid endometrial cancer and a germline BRCA2 mutation treated with a PARP inhibitor. *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):219-226. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.05.028. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29937315.
- Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00286. doi: 10.1200/PO.17.00286. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30234181; PMCID: PMC6139373.
- Janzen DM, Paik DY, Rosales MA, et al. Low levels of circulating estrogen sensitize PTEN-null endometrial tumors to PARP inhibition in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(12):2917-2928. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0572. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24222661; PMCID: PMC3904550.
- Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3711-3720. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28167507; PMCID: PMC5511572.
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745950>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04269200>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570437>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617679>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694262>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586661>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345265>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552471>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755844>. [cited 11. 8. 2024].
- Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981-2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167863; PMCID: PMC7479759.
- Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2024 Aug 9; JCO2401660. doi: 10.1200/JCO-24-01660. PMID: 37864337; PMCID: PMC10824389.