

radioterapii a alkylační chemoterapii. Avšak zkoumány jsou nové možnosti léčby, konkrétně ovlivnění aktivity IDH1/2 mutovaného enzymu, nebo přímo onkogenních efektů 2-HG. Uvádíme následující příklady, které ukazují možné perspektivní léky i pro tuto skupinu nádorů CNS. Výsledky a jejich případné zavedení do praxe přinesou další klinické studie.

Selektivní inhibitory IDH mutovaného enzymu zahrnují léčiva jako ivosidenib, vorasidenib, nebo látky s označením DS-1001b a BAY1436032. Ivosidenib je selektivní inhibitor mutované IDH1. Tento lék je již běžně používán v léčbě refrakterní akutní myeloidní leukemie. Ivosidenib prokázal účinnost ve studii fáze I u 66 dospělých pacientů s recidivujícím gliomem s mutací IDH1 (Mellinghoff et al., 2020). Parciální odpověď na léčbu (PR) a stabilizace onemocnění (SD) byla pozorována u 1, resp. 44 pacientů. Vyšší četnost odpovědí na léčbu, delší celkové přežití (OS) i přežití bez progresu choroby (PFS) bylo pozorováno ve skupině pacientů bez kontrast-enhancujícího onemocnění na MRI. Ivosidenib také zpomaloval dynamiku růstu nádoru.

Vorasidenib je duální inhibitor IDH1 a IDH2, který byl zkoušen u 52 pacientů s IDH mutovaným gliomem, u kterých došlo k recidivě po standardní léčbě. Pacienti byli rozděleni do skupin bez kontrast-enhancementu (N = 22) a s enhancementem (N = 30) na MRI (Mellinghoff et al., 2021). Opět byl pozorován vyšší účinek léčby u skupiny non-enhancujících gliomů s mediánem PFS 36,8 měsíce a četnost SD 72,7 %. Na základě slibných údajů o účinnosti IDH inhibitorů získaných během těchto dvou studií probíhá v současnosti multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III INDIGO (NCT04164901) ověřující léčbu vorasidenibem v dávce 50 mg denně u pacientů s IDH1/2 – mutovaným reziduálním nebo rekurentním gliomem grade 2 po chirurgické léčbě. První výsledky jsou očekávány v roce 2024.

DS-1001 b je další perorální selektivní inhibitor IDH1, u něhož byl zaznamenán dobrý průnik hematoencefalickou bariérou. V preklinickém experimentu byl prokázán efekt DS-1001 b na snížení hladiny 2-HG, podporu diferenciace glíí a zpomalení růstu nádoru (Machida et al., 2020). V současné době probíhá s tímto preparátem studie fáze II, do které jsou zařazováni

pacienti s IDH1-mutovanými gliomy grade 2 (NCT04458272), kteří nebyli léčeni předchozí chemoterapií nebo radioterapií.

Podobně BAY1436032 je pan-IDH1 inhibitor, který prokázal snížení produkce onkometabolitu 2-HG a zpomalení růstu nádorů v preklinickém experimentu a publikovány byly rovněž slibné výsledky u pacientů s low-grade IDH1-mutovanými gliomy (Pusch et al., 2017; Wick et al., 2021).

IDH inhibitory tedy mají značný potenciál stát se prvními účinnými cílenými léčivy, která budou využitelná u IDH-mutovaných difuzních gliomů, vše v souladu s principy precizní onkologie.

PARP inhibitory jsou léky již používané pro některé typy zhoubných nádorů, například karcinom ovaria. Blokuje enzym poly(ADP-ribose)polymerázu, proto název PARP inhibitory. Zabraňují nádorovým buňkám opravovat jejich poškozenou DNA a působí tedy jejich zánik. Zahrnují léčiva jako olaparib, niraparib, nebo pamiparib, která mohou být také přínosná v léčbě IDH-mutovaných gliomů. Nadbytek 2-HG totiž zhoršuje schopnost nádorových buněk s mutací IDH opravovat dvouvláknové zlomy DNA systémem homologní rekombinace (HR), což vede k závislosti na opravě poškození DNA zprostředkované poly(ADP-ribose)polymerázou (PARP). Defekt HR tudíž činí IDH-mutované gliomy citlivé k PARP inhibitorům (Sulkowski et al., 2017). V klinické studii fáze II OLAGLI byl hodnocen olaparib u 35 pacientů s recidivujícím IDH-mutovaným gliomem po předchozí radioterapii a alespoň jedné linii alkylační chemoterapie (Ducray et al., 2021). Šestiměsíčního PFS dosáhlo 31 % pacientů a pozorovány byly 2 PR a 14 SD.

Probíhají klinická hodnocení s dalšími PARP inhibitory u pacientů s IDH-mutovanými gliomy, jako například niraparib (NCT05076513), kombinace pamiparibu s temozolomidem (NCT03914742) nebo kombinace olaparibu s durvalumabem (NCT03991832).

Inhibitory DNA methyltransferázy jsou další skupinou moderních léků schválených již pro některé hematologické malignity. Decitabin a 5-azacytidin mohou být také přínosné v terapii IDH-mutovaných gliomů. 2-HG způsobuje globální hypermetylační fenotyp (G-CIMP), což indukuje epigenetické změny, poruchy regulace a aberantní genovou expre-

si. Inhibitory DNA metyltransferázy umožňují omezit patologickou hypermetylací a reaktivovat tumor-supresorové geny. Obě látky v preklinických experimentech prokázaly účinnost u IDH-mutovaných gliomů, kde zpomalovaly růst nádoru a podporovaly gliální diferenciaci (Turcan et al., 2013; Yamashita et al., 2019). V publikované sérii 12 pacientů s recidivujícími IDH-mutovanými gliomy, kteří byli léčeni 5-azacytidinem, došlo ve dvou případech k dlouhodobé stabilizaci onemocnění (18 a 22 měsíců) (Federici et al., 2020). Výzkum hypometylačních látek v léčbě IDH-mutovaných gliomů dále pokračuje v prospektivních klinických studiích (5-azacytidin – NCT03666559, ASTX727 – NCT03922555).

Imunoterapie představuje vysoce perspektivní součást protinádorové léčby. Využívá princip stimulace vlastního imunitního systému k rozpoznání a zničení „cizí“ nádorové tkáně v organismu. Používá se již například pro nádory prsu, plic, melanom, hematologické malignity aj. V neuroonkologii je imunoterapie využitelná vzhledem k tomu, že IDH1 R132H mutovaný enzym je jako neoantigen exprimován ve všech IDH-mutovaných nádorových buňkách, jeho peptidy jsou prezentovány na hlavním histokompatibilním komplexu (MHC) II. třídy a zároveň není přítomen v normálních tkáních. Výsledky klinické studie fáze I vakcíny IDH1 R132H (IDH1-vac) aplikované u nově diagnostikovaných IDH-mutovaných astrocytomů grade 3 a 4 potvrdily účinnost tohoto přístupu, kdy vakcína byla dobře tolerována a vyvolala imunitní odpověď u 93 % pacientů (Platten et al., 2021). Aktuálně probíhá multicentrická, tříramenná, randomizovaná studie fáze I u pacientů s recidivujícím IDH-mutovaným gliomem, v níž je IDH1-vac porovnávána s avelumabem a kombinací IDH1-vac a avelumabu (NCT03893903).

Využití principů precizní neuroonkologie v terapii IDH wild-type gliomů

Tato skupina nádorů má horší prognózu. Ale i u IDH nemutovaných gliomů a především glioblastomu byla zkoumána řada cílených léčiv zaměřených na některé významné molekulárně-genetické aberace. Jednou z nejčastějších aberací běžně se vyskytující u GBM je amplifikace genu EGFR, nebo při-