

onemocnění. Základem terapie je nyní systémová léčba chemoterapií bez významnějšího uplatnění principu personalizované terapie.

I přes neselektovaný přístup k terapii dle přítomnosti prediktivních markerů došlo v posledních letech k určitým pokrokům v této oblasti, které se promítly do prodloužení celkového přežívání. Kromě již historické adjuvantní chemoterapie (gemcitabin) jsou nyní k dispozici kombinované režimy, které vedou ke zvýšení léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežívání (OS). V adjuvanci jsou novými možnostmi léčby kombinace gemcitabinu a kapecitabinu (4), mFOLFIRINOX (5) je vyhrazen pro vysoce selektovanou skupinu nemocných ve výborném celkovém stavu, bez limitujících komorbidit. V případě léčby pacientů s metastatickým onemocněním máme k dispozici kromě monoterapie gemcitabinem i podstatně účinnější kombinované režimy, např. gemcitabin a nab-paclitaxel (6) a pro pacienty ve výborném stavu je k dispozici režim FOLFIRINOX (7).

Karcinom pankreatu – blízká budoucnost

Obdobně jako u jiných onkologických diagnóz, i u karcinomu pankreatu dochází k odklonu od principu one-size-fits-all. Aktuální trend a budoucnost terapie tohoto onemocnění je personalizovaná terapie na základě identifikace prediktivních a prognostických markerů s cílem maximalizovat benefit terapie při minimální toxicitě u poměrně úzce definovaných podskupin. Předpokladem personalizované terapie je identifikace potenciálních prediktorů léčby.

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokým počtem genetických alterací (několik stovek), nicméně většina z nich je vyjádřena v řádu velmi nízkých procent. Výjimku z tohoto představují alterace v genech KRAS (93%), TP53 (72%), CDKN2A (30%), SMAD4 (32%), které jsou detekovatelné v naprosté většině případů. Další alterace identifikované celoxomovým sekvenováním vyskytující se s nižší frekvencí jsou RNF43 (7%), ARID1A (6%), TGFβR2 (5%), GNAS (8%), RREB1 (5%) a PBRM1 (4%). Významnou skupinou alterovaných genů u karcinomu pankreatu jsou dále onkogeny: BRAF (3%), FGFR1 (5%), MYC (5%), MDM2 (2%), GATA6 (9%), AKT2 (6%). Přibližně

u 25% pacientů s karcinomy pankreatu je možné detekovat přítomnost germinálních/somatických alterací genů účastnících se reparace poškození DNA (DDR), například BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, či jiných targetovatelných alterací (8, 9, 10). Nejčastěji alterované geny u pacientů s karcinomem pankreatu (KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4) byly identifikovány jako časný krok vedoucí k maligní transformaci normální buňky tkáně pankreatu. V rámci progresu prekurzorových lézí (PanIN I-III až invazivní duktální adenokarcinom) již v časných stadiích PanIN I dochází k bodovým mutacím KRAS onkogeny (mtKRAS, přítomný až u 90% karcinomů pankreatu). V rámci PanIN II dochází dále k inaktivaci CDKN2A (kóduje protein p16) a CDKN1A (kóduje protein p21). Tyto změny jsou pak v rámci PanIN III a invazivní duktálního karcinomu pankreatu spojeny s mutací v genu TP53 a inaktivací SMAD4 (11).

Na základě výsledků studií genové exprese byly identifikovány odlišné subtypy karcinomu pankreatu s prognostickým a prediktivním významem (12, 13, 14, 15). Recentní publikace, Umemoto et al. (16), hodnotila frekvenci výskytu alterací na souboru 16 913 pacientů s karcinomem pankreatu. Ve shodě s daty uvedenými výše bylo potvrzeno, že nejčastěji mutovaným genem je KRAS (84,4%), následován TP53 (79,2%), CDKN2A (55,0%) a SMAD4 (25,6%). Tyto 4 geny jsou následovány alteracemi v desítkách jiných genů, které jsou přítomné v podstatně nižší frekvenci. Autoři dále publikovali odlišný výskyt různých alterací v genu KRAS, kdy nejčastěji byla detekována mutace G12D (42,8%), G12V (30,9%), G12R (15,5%), Q61H (4,5%) a G12C (1,6%). Zajímavá byla hlavně podskupina pacientů bez mutace KRAS genu (cca 10% pacientů s karcinomem pankreatu), která byla velmi bohatá na řadu potenciálně targetabilních alterací: přestavba FGFR2 (5,3%), BRAF (4,0%), RAF1 (2,2%), amplifikace MYC (5,9%), MDM2 (4,1%), ERBB2 (4,3%), FGF19 (3,2%), MET amplifikace (2,3%), „short variants“ BRAF (9,5%), ATM (4,7%), IDH1 (4,7%), BRCA1 (1,4%), BRCA2 (3,6%), NRAS (2,8%) a ERBB2 (2,4%). Navíc, pacienti s KRAS wild-type (wtKRAS) onemocněním byli častěji MSI-H (0,48%) a TMB-high (> 10 mutací/megabázi) 2,1%. Dále dle výsledků této publikace se zdá, že karcinom pankreatu u osob mladších 40 let je spojený s podstatně nižším výskytem

Tab. 1. Potenciálně targetabilní alterace u pacientů s karcinomem pankreatu (upraveno dle citace 51)

Gen	Alterace	Prevalence
BRCA1/2	germinální	1–4%
	somatická	3%
MMR geny	MSI-H	1–3%
NTRK	fúze	< 1%
KRAS	mutace	90%
PIK3CA	hotspot mutace	3%
BRAF ^{V600E}	mutace	3%
MDM2	amplifikace	2%
ERBB2	amplifikace/mutace	1–2%
NRG1	fúze	1%
ALK	fúze	< 1%
RET	fúze	< 1%
ROS1	fúze	< 1%

alterací v KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4 a na druhou stranu s vyšší frekvencí potenciálně targetabilních přestaveb a amplifikací (16).

Další prací, která potvrzuje odlišnosti mezi mtKRAS a wtKRAS karcinomy pankreatu na genomické úrovni, které v konečném důsledku vedou k odlišnému biologickému chování těchto nádorů s potenciálem výběru vhodné léčby na základě analýzy genomického profilu, je práce Philip et al. (17). Autoři prezentovali výsledky genomické analýzy 2 483 pacientů s nádory pankreatu, kdy v rámci populace mtKRAS i tato práce potvrzuje přítomnost různých mutací genu KRAS s různou frekvencí výskytu (G12D 43%, G12V 31%, G12R 14%, G12C 1,9%). V této práci bylo 266 (10,7%) pacientů wtKRAS. V rámci wtKRAS populace bylo identifikováno signifikantně více potenciálně targetabilních alterací ve srovnání s mtKRAS. Nejčastěji mutovaným genem v populaci wtKRAS byl TP53 (44,5%), následován BRAF (13%). V populaci wtKRAS byly velmi často detekovány geny spojené s reparací poškození DNA (BRCA2: 5,2%, ATM: 4,7%, BAP1: 2,9%, RAD50: 2,3%, FANCE: 2,1%, PALB2: 2,1%), remodelací chromatinu (ARID1A: 11,6%, PBRM1: 5,6%, ARID2: 3,9%, KMT2D: 3,4%, KMT2C: 3,8%, SMARCA4: 2,2%, SETD2: 1,8%). U pacientů s wtKRAS nádory byly častěji identifikovány genové fúze BRAF (6,6%), FGFR2 (5,2%), ALK (2,6%), RET (1,3%), NRG1 (1,3%). Autoři dále publikovali, že nebyl rozdíl v expresi PD-L1 mezi wtKRAS (15,8%) a mtKRAS (17%) pacienty. Nicméně, wtKRAS pacienti byli častěji MSI-H (4,7% vs. 0,7%, p < 0,05), TMB-high (4,5% vs. 1%, p < 0,05) a jejich mikroprostředí bylo častěji infiltrováno CD8+ T-lymfocyty. Byli publikováni i výsledky přežití u 5 324 pacientů