

dle přítomnosti wtKRAS (n = 705) a mtKRAS (n = 4619). Pacienti s wtKRAS měli malý, ale signifikantní benefit v mOS ve srovnání s mtKRAS pacienty (HR 1,152, p = 0,002) (17).

Přibývá tedy poznatků, že karcinom pankreatu není molekulárně-geneticky homogenní onemocnění, ale existují různé podskupiny s potenciálem k personalizované terapii právě na základě výsledku analýzy genomického profilu. Předpoklad, že personalizovaná terapie dle přítomnosti targetabilních alterací bude spojena s delším celkovým přežitím pacientů ve srovnání s chemoterapií byl ověřován v rámci KYT (Know your tumor) programu (18). Z 1 856 pacientů s karcinomem pankreatu referovaných do tohoto programu, byly pro 1 082 (58%) pacientů k dispozici výsledky molekulárního testování. U 282 (26%) pacientů z 1 082 byly detekovány potenciálně targetabilní alterace. Výsledky přežití byly publikovány u 189 pacientů s dostupnými daty. Při mediánu sledování 383 dní měli pacienti s targetabilní alterací, kteří byli léčeni cílenou terapií (n = 46) signifikantně delší mOS, než pacienti s targetabilní alterací, ale bez cílené terapie (n = 143), mOS: 2,58 roku vs. 1,51 roku, HR 0,42, p = 0,0004. Navíc, 46 pacientů, kteří byli léčeni terapií cílenou dle specificky přítomné alterace, mělo také signifikantně delší mOS než 488 pacientů, kteří neměli targetabilní molekulární alteraci (2,58 roku vs. 1,32 roku, HR 0,34, p < 0,0001). Nicméně mOS se nelišil u pacientů, kteří byli léčeni ne-cílenou terapií a těmi, kteří neměli žádnou targetabilní molekulární alteraci (HR 0,82, p = 0,10) (18).

## Karcinom pankreatu – DDR/HRD populace

V současnosti je naprostá většina pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu léčena neselektovaně chemoterapií (mFOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paclitaxel). Nicméně, poznatky o odlišném biologickém chování některých subtypů vedou již nyní k personalizaci terapie u některých pacientů. Jedná se o poměrně velkou (cca 20%) podskupinu pacientů s mutacemi v genech systému DDR, např. BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHECK1/2, RAD51 (19) a vedoucích k defektní homologní rekombinaci (HRD). Navíc se ukazuje, že HRD u pacientů s karcinomy pankreatu může být důsledkem i mutace v jiných genech než kla-

sicky DDR (BRCA1, BRCA2 a PALB2). Tento tzv. BRCA-ness fenotyp identifikuje další pacienty (7–10%) nad rámec klasické definice DDR/HRD (20).

Existuje dostatek důkazů, že podskupina pacientů s defekty v genech DDR/HRD by měla být primárně léčena chemoterapií založené na platinových derivátech s eventuálně následnou maintenance terapií PARP inhibitory, analogicky jako u karcinomu ovaria. Benefit terapie platinovými deriváty byl u pacientů s karcinomem pankreatu a s přítomností gBRCA1, gBRCA2 prokázán již v roce 2014 na malém souboru (n = 43) v rámci retrospektivní analýzy. Medián OS pacientů stadia III a IV (n = 22), kteří byli léčeni platinovými deriváty byl signifikantně delší než u pacientů (n = 21), kteří byli léčeni non-platinovým režimem (mOS: 22 vs. 9 měsíců, p < 0,03) (21).

Počtem zařazených pacientů rozsáhlá studie Pishvaian et al. (22), kteří v rámci programu KYT hodnotili postavení terapie platinovými deriváty v populaci 820 pacientů s přítomností DDR/HRD i nad rámec běžných mutací v BRCA1, BRCA2 a PALB2. V práci nebyl prokázán prognostický význam ne/přítomnosti DDR/HRD na celkové přežití jak v populaci pacientů (neléčení platinovým derivátem) po resekci primárního tumoru, tak v populaci pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Jednoznačně ale byl prokázán prediktivní význam přítomnosti DDR/HRD pro efektivitu terapie platinovými deriváty (FOLFIRINOX, FOLFOX, cDDP, resp. cDDP/gemcitabin). V populaci pacientů (n = 53) s DDR/HRD metastatickým karcinomem pankreatu a léčených platinovým derivátem byl mOS 2,37 roku vs. 1,45 roku u pacientů (n = 258) léčených platinovým derivátem, ale bez přítomnosti DDR/HRD (HR 0,44, p = 0,00072). Benefit terapie platinovými deriváty se promítl i do prodloužení PFS v populaci pacientů s DDR/HRD a navíc byl pozorován bez ohledu na linii léčby, ve které byl platinový derivát aplikován (1.–3. linie léčby). Je známo, že DDR/HRD dráha je tvořena sítí více než 50 různých genů, které kódují enzymy účastníci se reparace poškození DNA. Autoři geny této dráhy rozdělili do 3 různých podskupin s cílem identifikovat, která alterace má největší prediktivní význam pro terapii platinovými deriváty. Vzhledem k velmi nízkým počtům v jednotlivých podskupinách

toto nebylo možné identifikovat, nicméně jakákoliv podskupina DDR/HRD predikovala benefit z terapie platinovým derivátem (22).

Další práce benefit terapie platinovými deriváty v populaci DDR/HRD pacientů potvrzují (23, 24, 25). Skutečnost, že nádory pacientů s defekty v systému DDR/HRD jsou více citlivé k chemoterapii platinovými deriváty, lze využít i v rámci cílené terapie ve smyslu následného použití PARP inhibitorů. PARP inhibitory vedou k tzv. syntetické letalitě u pacientů s DDR/HRD defekty primárně léčených platinovým derivátem prostřednictvím inhibice homologní rekombinace, což vede k akumulaci jedno- a dvouvláknových zlomů a apoptóze nádorové buňky.

Jednou z prvních studií fáze II, která hodnotila efekt terapie PARP inhibitory (monoterapie olaparibem) u pacientů s BRCA1, BRCA2 nádory, včetně karcinomu pankreatu je multicentrická studie Kaufman et al. (n = 298; 23 pacientů mělo karcinom pankreatu). Primárním cílem byla odpověď na léčbu (ORR). ORR v populaci pacientů s karcinomem pankreatu byl 21,7% (65% pacientů bylo předléčeno platinovým režimem). 1 pacient dosáhl kompletní odpovědi a 4 pacienti měli parciální odpověď. Medián trvání odpovědi (DOR) byl 4,4 měsíce, PFS 4,6 měsíce a mOS 9,8 měsíce. Zajímavé je, že častější odpověď byla pozorována u pacientů, kteří nebyli předléčeni platinovým derivátem (26).

Další studie, RUCAPANC, je jednoramenná studie fáze II testující rucaparib u pacientů s lokálně pokročilým a metastatickým karcinomem pankreatu a germinální, nebo somatickou BRCA1, nebo BRCA2 (gBRCA, resp. sBRCA) mutací po progresi na alespoň jedné linii chemoterapie. Primárním cílem byl ORR. Rucaparibem bylo léčeno 19 pacientů s ORR 15,8%. Jedna kompletní odpověď byla potvrzena, druhá kompletní odpověď nebyla. Byly 2 potvrzené parciální odpovědi. Pozorované odpovědi byly pouze u platinu-senzitivních pacientů a 2 odpovědi byly pozorované u pacientů se sBRCA2 mutací (27).

Vzhledem k tomu, že studie RUCAPANC prokázala odpověď pouze u platinu-senzitivních pacientů, bylo další zkoumání rucaparibu omezeno pouze na tyto pacienty. V jednoramenné studii fáze II bylo zařazeno 42 pacientů s s/gBRCA1, s/gBRCA2 nebo s/gPALB2. Pacienti