

s lokálně pokročilým, nebo metastatickým karcinomem pankreatu byli vstupně léčeni 16 týdnů platinovým derivátem a v případě, že nedošlo k progresi, užívali rucaparib. Primárním cílem studie bylo PFS. mPFS byl 13,1 měsíce, 6měsíční PFS 59,5% a 12měsíční PFS 54,8%. mOS byl 23,5 měsíce a 8 pacientů přežilo více než 2 roky od zařazení do studie. Významná odpověď na rucaparib byla pozorována i u 6 pacientů s gPALB2, kde byly pozorovány 3 odpovědi, včetně jedné kompletní odpovědi. Benefit byl i u pacientů s sBRCA2, kde byla u jednoho ze dvou pacientů pozorována dlouhodobá parciální odpověď. Zajímavé je, že benefit z rucaparibu měli i pacienti, kteří obdrželi kratší dobu terapie platinovým derivátem než 16 týdnů (např. z důvodu toxicity). Je tedy otázka, jestli 4měsíční terapie platinovým derivátem je nezbytně nutná (28).

Veliparib je dalším z PARP inhibitorů. Jeho efekt u pacientů s gBRCA, gPALB2 mutací byl ověřován v randomizované, multicentrické studii fáze II, kde byl přidán k chemoterapii cDDP + gemcitabin. 50 pacientů bylo randomizováno 1 : 1 k chemoterapii s veliparibem vs. chemoterapii samotné. Primárním cílem byl ORR, PFS, OS, bezpečnost. Ve studii nebyl pozorován signifikantní rozdíl v ORR mezi rameny (74,1 % vs. 65,2 %, $p = 0,55$), mPFS (10,1 měsíce vs. 9,7 měsíce), nebo mOS (15,5 měsíce vs. 16,4 měsíce). S ohledem na toxicitu byla nejčastějším důvodem redukce dávky hematologická toxicita. I když je studie formálně negativní, vzhledem k vysoké míře ORR režimu cDDP + gemcitabin je tento režim doporučován jako režim volby pro pacienty s mutacemi BRCA1, BRCA2 a PALB2 (29).

Jedinou studií fáze III studující PARP inhibitor u pacientů s gBRCA1, gBRCA2 metastatickým karcinomem pankreatu je POLO trial. Pacienti po 4měsíční chemoterapii platinovým derivátem, pokud byli bez progresu, byli randomizováni v poměru 3 : 2 k maintenance olaparibem, nebo k placebo. Pacienti v rameni s olaparibem měli delší mPFS než pacienti v rameni s placebem (7,4 měsíce vs. 3,8 měsíce, HR 0,54). Nicméně studie neprokázala rozdíl mezi rameny v parametru mOS (19,0 měsíce vs. 19,2 měsíce), i když více pacientů v rameni s olaparibem přežilo 2, resp. 3 roky od zahájení (30, 31). Aktuálně nevyřešenou otázkou je

identifikace této podskupiny, která může mít dlouhodobý benefit z terapie.

Další potenciální cestou, jak zvýšit efektivitu PARP inhibitorů v rámci maintenance terapie je jejich kombinace s jinými molekulami. Tato strategie byla testována v rámci studie fáze Ib/II, kde byl niraparib + nivolumab, nebo niraparib + ipilimumab podáván pacientům s karcinomem pankreatu, kteří neměli progresi onemocnění po alespoň 16 týdnech terapie platinovým derivátem. Celkem bylo zařazeno 91 pacientů. 6měsíční PFS byl 20,6 % v rameni niraparib + nivolumab a 59,6 % v rameni niraparib + ipilimumab. Rameno niraparib + ipilimumab splnilo primární cíl studie a jsou v plánu další studie. Zajímavé je, že pouze 25 % pacientů ve studii mělo nějakou alteraci v systému DDR. Autoři konstatovali, že nebyl pozorován rozdíl v odpovědi u pacientů s/bez DDR alterace v případě kombinace niraparib + ipilimumab. Zdá se, že tato kombinace by mohla být efektivní formou maintenance terapie pacientů s karcinomem pankreatu bez ohledu na ne/přítomnost DDR alterací (32).

Karcinom pankreatu – mtKRAS populace

Jak již bylo uvedeno, tak až 90 % pacientů s karcinomem pankreatu je mtKRAS. Nejčastěji se jedná o G12D, G12V, G12R mutaci, minoritní podíl je G12C mutace (v různých pracích – 1–3 %) (16, 17, 33). KRAS mutace byla roky považována za „undrugable“. Nicméně pokroky v biotechnologiích vedly k syntéze specifických molekul (inhibitorů KRAS). Aktuálně je nejvíce dat pro specifické inhibitory izoformy KRAS G12C, sotorasib a adagrasib.

Sotorasib byl hodnocen ve studii fáze I–II CodeBreaK 100 u pacientů s karcinomem pankreatu, kteří byli předlčení systémovou léčbou. Primárním cílem fáze I byla bezpečnost a identifikace doporučené dávky pro fázi II. V rámci fáze II byl primárním cílem ORR. Celkem bylo ve studii zařazeno 38 pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, kteří obdrželi medián dvou linií (rozsah 1 až 8). 8 pacientů mělo centrálně potvrzenou ORR (21 %), nebyla pozorována žádná kompletní odpověď. mPFS byl 4,0 měsíce a mOS byl 6,9 měsíce. G3 toxicita byla pozorována u 6 (13 %) pacientů, nicméně žádná toxicita nevedla k ukončení terapie, nebo ke smrti pacienta (34).

Adagrasib byl hodnocen v multikohortové studii fáze I–II KRYSTAL-1 u pacientů s nádory s KRAS G12C mutací (12 pacientů mělo karcinomem pankreatu). Pacienti měli medián 3 linií předchozí terapie. 10 pacientů bylo hodnotitelných s ohledem na aktivitu adagrasibu. Parciální odpověď byla pozorována u 5 (50 %) pacientů, DCR 100 %, mPFS byl 6,6 měsíce (35).

Specifické inhibitory KRAS G12C jsou jistě krokem k personalizované terapii pacientů nejen s karcinomem pankreatu, kteří mají přítomnou tuto alteraci. Nicméně, obecně výskyt KRAS G12C mutace je u karcinomu pankreatu velmi nízký. Podstatně častěji je u pacientů s karcinomy pankreatu přítomná mutace KRAS G12D (16, 17, 33). I zde jsou ale již k dispozici prvotní informace o syntéze a efektivitě těchto molekul ve velmi časných fázích vývoje (36, 37, 38).

Karcinom pankreatu – wtKRAS populace

Jak již bylo uvedeno výše, wtKRAS karcinomem pankreatu je přítomen přibližně u 10 % pacientů a je spojený s řadou potenciálně targetabilních alterací (mutace, fúze). Vzhledem k širokému spektru přítomných alterací u wtKRAS karcinomu pankreatu, ale s nízkou frekvencí výskytu je k dispozici podstatně méně dat pro tyto podskupiny (často se jedná o kazuistické sdělení), a proto budou výsledky prací v této populaci pacientů komentovány stručně.

Jednou z prvních studií provedených v rámci wtKRAS populace pacientů s karcinomem pankreatu byla studie, jejíž výsledky byly prezentovány na ASCO 2022. Jednalo se o studii fáze III s nimotuzumabem (anti-EGFR humanizovaná protilátka) v populaci wtKRAS pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu. Ve studii bylo 92 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 ke kombinaci gemcitabin + nimotuzumab vs. monoterapie gemcitabinem. Primárním cílem byl OS, sekundárními cíli byl PFS, ORR a bezpečnost. mOS byl signifikantně lepší v experimentálním rameni (10,9 měsíce vs. 8,5 měsíce, HR 0,50, $p = 0,025$). mPFS byl 4,2 měsíce vs. 3,6 měsíce ve prospěch experimentálního ramene (HR 0,56, $p = 0,013$). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl v ORR. Přidání nimotuzumabu ke gemcitabinu nevedlo ke zvýšení toxicity ve