

srovnání s placebem (39). Studie je důkazem, že lze uskutečnit studii v rámci specifické podskupiny karcinomu pankreatu. Na druhou stranu, kritikou může být použití gemcitabinu, který již dlouho není standardem léčby pro pacienty v dobrém celkovém stavu.

Velmi malá podskupina pacientů s karcinomem pankreatu (1%) je dMMR, přičemž většinou se jedná o pacienty s Lynchovým syndromem (40, 41). V rámci studie Le et al. (42), bylo pembrolizumabem léčeno 8 pacientů s dMMR karcinomem pankreatu a u 5 z nich byla pozorována odpověď (2 kompletní remise a 3 parciální odpovědi). Další studie fáze II, KEYNOTE-158, ale prokázala odpověď na pembrolizumab pouze u 4 (1 kompletní odpověď a 3 parciální odpovědi) z 22 pacientů (18,2%). mPFS byl 2,1 měsíce a mOS jen 4 měsíce (43). Je tedy zřejmé, že dMMR karcinom pankreatu má potenciál na odpověď při léčbě imunoterapií, ale samotná přítomnost dMMR nemusí znamenat dlouhodobou odpověď na terapii checkpoint inhibitory a je potřeba identifikace dalších prediktorů odpovědi na imunoterapii kromě dMMR statusu.

Dalším prediktorem benefitu imunoterapie je TMB. FDA byla schválena indikace monoterapie pembrolizumabem pro pacienty bez ohledu na histologii v případě

TMB > 10 (44). Karcinom pankreatu má ale velmi nízkou hodnotu TMB s mediánem 1,1 mutace/Mb, i když jsou možné interindividuální rozdíly (45). V rámci studie 1 021 pacientů s karcinomem pankreatu, mělo 0,5 % pacientů TMB > 20 mutací/Mb, zatímco 12,4 % pacientů mělo TMB v rozmezí 5–20 mutací/Mb (46).

BRAF mutace jsou u wtKRAS populace přítomné asi v 10 %. K dispozici jsou retrospektivní kohortové studie, jako například publikované výsledky 17 BRAF mutovaných pacientů s karcinomem pankreatu léčených BRAF, MEK, nebo ERK inhibitory. ORR byl 53 % a 36 % pacientů mělo parciální odpověď (47).

Pacienti s přítomností NTRK fúzí mohou být léčeni inhibitorem NTRK1/2/3 larotrectinibem. Larotrectinib prokázal tumor-agnostickou aktivitu, kdy 73 % pacientů mělo parciální odpověď a mPFS byl 28,3 měsíce. Je potřeba ale zmínit, že ve studii byli pouze 2 pacienti s karcinomem pankreatu. Druhým NTRK1/2/3 inhibitorem je entrectinib, který má schopnost inhibovat i ALK a ROS1. V basket-trial fázi II, byli 3 pacienti léčeni entrectinibem a všichni dosáhli parciální odpovědi (48, 49).

NRG1 fúze (< 1% karcinomů pankreatu) vedou k aberantní expresi EGF-like domény

NRG1 na buněčné membráně, která slouží jako ligand pro HER3. Basket-trial fáze II hodnotil zenocutuzumab (bispecifickou protilátku proti HER3) u pacientů s nádory s NRG1 fúzí. Z 10 pacientů s karcinomem pankreatu dosáhlo ORR 40 % a DCR byl 90 % (50).

Závěr

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že u karcinomu pankreatu dochází obdobně jako u jiných malignit k rozpadu původně zdánlivě homogenní diagnózy na různé velké podskupiny dle ne/přítomnosti alterací, které mají prediktivní a rovněž prognostický význam. Vzhledem k velmi špatné prognóze těchto pacientů i přes léčbu kombinovanými režimy je nezbytné, aby všichni potenciální kandidáti na eventuální personalizovanou terapii měli vyšetřený genomický profil pomocí NGS již v rámci vstupního vyšetření. Již nyní se jako zcela nezbytná informace pro rozhodování v běžné klinické praxi jeví znalost ev. ne/přítomnosti alterací v systému DDR/HRD, která může poskytnout informaci při rozhodování o typu chemoterapeutického režimu. Podaný přehled studií v rámci jednotlivých podskupin je důkazem, že je to cesta, která může vést k prodloužení přežití pacientů s touto malignitou.

LITERATURA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. PMID: 30350310. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. PMID: 30620402. doi: 10.3322/caac.21551.
3. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5: v56-68. PMID: 26314780. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
4. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024. PMID: 28129987. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
5. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-2406. PMID: 30575490. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703. PMID: 24131140. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25. PMID: 21561347. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):185-203.e13. doi: 10.1016/j.ccr.2017.07.007. PMID: 28810144; PMCID: PMC596498.
9. Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, et al. Molecular Profiling of Patients with Pancreatic Cancer: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative. *Clin Cancer Res*. 2018 Oct 15;24(20):5018-5027. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0531. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29954777.
10. Aguirre AJ, Nowak JA, Camarda ND, et al. Real-time Genomic Characterization of Advanced Pancreatic Cancer to Enable Precision Medicine. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1096-1111. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0275. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29903880; PMCID: PMC6192263.
11. Guo J, Xie K, Zheng S. Molecular Biomarkers of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Their Implications in Early Diagnosis and Therapeutic Intervention of Pancreatic Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016;12(3):292-301. doi: 10.7150/ijbs.14995. PMID: 26929736; PMCID: PMC4753158.
12. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52. doi: 10.1038/nature16965. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26909576.
13. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med*. 2011;17(4):500-503. doi: 10.1038/nm.2344. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21460848; PMCID: PMC3755490.
14. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet*. 2015;47(10):1168-78. doi: 10.1038/ng.3398. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343385; PMCID: PMC4912058.
15. Martens S, Lefevre P, Nicolle R, et al. Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1428-1436. doi: 10.1093/annonc/mdz181. PMID: 31161208.
16. Umemoto K, Yamamoto H, Oikawa R, et al. The Molecular Landscape of Pancreatobiliary Cancers for Novel Targeted Therapies From Real-World Genomic Profiling. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(9):1279-1286. doi: 10.1093/jnci/djac106. PMID: 35583261; PMCID: PMC9468278.
17. Philip PA, Azari J, Xiu J, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(12):2704-2714. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3581. PMID: 35302596; PMCID: PMC9541577.
18. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):508-518. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7. Epub 2020 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e182. PMID: 32135080; PMCID: PMC7453743.
19. Casolino R, Paiella S, Azzolina D, et al. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2617-2631. doi: 10.1200/JCO.20.03238. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34197182; PMCID: PMC8331063.