

(HR 0,44,  $p = 000072$ ). 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 reparační 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. Jedinou studií fáze III studující PARP inhibitor u pacientů s gBRCA1, gBRCA2 metastatickým karcinomem pankreatu je POLO trial. Pacienti po 4 měsíční chemoterapii platinovým derivátem, pokud byli bez progresu, byli randomizováni v poměru 3:2 k maintenance olaparibem, nebo k placebu. 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 (10, 11). Aktuálně nevyřešenou otázkou je identifikace této podskupiny, která může mít dlouhodobý benefit z terapie.

V případě prezentovaného pacienta nebyla zachycena gBRCA1, gBRCA2 mutace. Na druhou stranu přítomnost sBRCA2 mutace je

spojena s významnou odpovědí na aktuální režim cDDP/gemcitabin a lze tedy v budoucnu zvažovat případnou maintenance terapii PARP inhibitory. I když výše zmiňována studie POLO randomizovala pacienty pouze s gBRCA mutací, jsou k dispozici práce, které dokládají, že i pacienti s sBRCA2 mutací mají benefit z maintenance rucaparibem (26, 27).

## Závěr

Kazuistika pacienta je důkazem významu multidisciplinárního přístupu v léčbě pacientů s karcinomem pankreatu. Základem terapie metastatického onemocnění je vždy systémová léčba, která u části pacientů může umožnit potenciálně kurativní chirurgický výkon i v rámci oligometastatického onemocnění. Navíc, díky pokrokům v molekulární biologii a genetice a široké dostupnosti NGS vyšetření jsme schopni lépe personalizovat terapii ve vybraných případech s cílem maximalizovat benefit terapie a ušetřit pacienta potenciálně neefektivní, a navíc toxické léčbě.

## LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) [20. 1. 2021]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
2. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: 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.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(3):267-77. doi: 10.1001/jama.297.3.267. PMID: 17227978.
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, Hebbard 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. Burris HA 3<sup>rd</sup>, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403-2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403. PMID: 9196156.
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-1703. PMID: 24131140. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-1825. PMID: 21561347. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
9. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10018):545-557. PMID: 26615328. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

10. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
11. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929-3939. doi: 10.1200/JCO.21.01604. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834777.
12. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1571-1578. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3829. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2023 Jan 1;9(1):151. PMID: 36048453; PMCID: PMC9437831.
13. Abrams RA, Winter KA, Safran H, et al. Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 Adjuvant Chemotherapy Questionnaire-Erlotinib+Gemcitabine for Resected Cancer of the Pancreatic Head: A Phase II Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(3):173-179. doi: 10.1097/COC.0000000000000633. PMID: 31985516; PMCID: PMC7280743.
14. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology.* 2012;12(2):162-169. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.002. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22487527.
15. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1095-1103. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24035532.

16. Luo Y. The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(1):76-83. doi: 10.1007/s12094-021-02671-0. Epub 2021 Jul 4. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2021 Aug 24; PMID: 34219204; PMCID: PMC8732853.
17. Chen LT, Siveke JT, Wang-Gillam A, et al. Survival with nab-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2018;105:71-78. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.010. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30414528.
18. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer.* 2019;108:78-87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654298.
19. Macarulla Mercadé T, Chen LT, Li CP, et al. Liposomal Irinotecan + 5-FU/LV in Metastatic Pancreatic Cancer: Subgroup Analyses of Patient, Tumor, and Previous Treatment Characteristics in the Pivotal NAPOLI-1 Trial. *Pancreas.* 2020;49(1):62-75. doi: 10.1097/MPA.0000000000001455. Erratum in: *Pancreas.* 2020 Mar;49(3):e27. PMID: 31856081; PMCID: PMC6946097.
20. Ilmer M, Schiergens TS, Renz BW, et al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection. *Surg Oncol.* 2019;31:16-21. doi: 10.1016/j.suronc.2019.08.010. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31473583.
21. Mashiko T, Nakano A, Masuoka Y, et al. Significance of pulmonary resection in patients with metachronous pulmonary metastasis from pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2021;21(1):237. doi: 10.1186/s12893-021-01236-w. PMID: 33952223; PMCID: PMC8097936.