

# Súčasný trendy v liečbe karcinómu pankreasu

MUDr. Ján Slopovský<sup>1,2</sup>, MUDr. Benjamín Španík<sup>1,2</sup>, MUDr. Tomáš Šálek<sup>1,2</sup>, MUDr. Natália Pazderová<sup>1,2</sup>,  
MUDr. Mgr. Zuzana Mináriková, PhD.<sup>1,2</sup>, MUDr. Eva Zomborská<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Štefan Pörsök, PhD., MPH<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika klinickej onkológie LF UK a NOÚ, Bratislava

<sup>2</sup>Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>3</sup>II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

**Karcinóm pankreasu je agresívne ochorenie so zlou prognózou. Súčasný možnosti liečby sú limitované na cytostatickú liečbu. Aj napriek rozsiahlemu výskumu sa prognóza pacientov s duktálnym adenokarcinómom pankreasu (PDAC) v posledných dekádach výraznejšie nemenila. Inovatívne terapie doteraz nepreukázali účinnosť v liečbe týchto pacientov. Pri PDAC nesúcich mutácie v génoch homolognej rekombinácie DNA (HRD) je problematická špecifikácia pacientov, ktorí z liečby PARP inhibítormi môžu profitovať. Vzhľadom na početnosť mutácie génu *KRAS* (*kirsten rat sarcoma virus*) sa vyvíjajú rozsiahle snahy na cielenie tejto mutácie, pričom prvé kovalentné inhibítory sú už v klinickom skúšaní. K-RAS nemutované nádory, naopak, ponúkajú možnosti ovplyvnenia patologicky zmenených signálnych dráh.**

**Kľúčové slová:** PDAC, imunoterapia, cielená liečba, K-RAS

## Current trends in the treatment of pancreatic cancer

**Pancreatic cancer is an aggressive disease with poor prognosis. Current treatment options are limited to cytotoxic therapy. Despite extensive research, prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has not improved significantly in the past decades. Innovative therapies did not show effectivity in the treatment of these patients. In patients with PDAC, harboring mutations in the homologous recombination (HRD) genes, better specifications of patients who could profit from this treatment is necessary. Due to the frequency of *K-RAS* (*kirsten rat sarcoma virus*) mutations, extensive efforts have been made to target this aberration, meanwhile first covalent inhibitors are already being investigated in clinical trials. On the other hand, K-RAS wild type tumors offer opportunities to target aberrant signalling pathways.**

**Key words:** PDAC, immunotherapy, targeted therapy, K-RAS

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(5):317-321

## Úvod

Karcinóm pankreasu (PDAC) je na siedmom mieste v úmrtnosti na onkologické ochorenia rovnako u mužov a žien celosvetovo, dominantne v rozvinutých krajinách (1). Aj napriek intenzívnemu výskumu sa 5-ročné prežívanie pacientov pohybuje na úrovni približne 10 % (2).

Adenokarcinóm pankreasu sa radí medzi chemorezistentné zhubné nádory. Dlhodobá bola najúčinnější liečba gemcitabínom, ktorá preukázala mierne vyššiu účinnosť v porovnaní s monoterapiou 5-FU. Následné štúdie s dvojkombináciami gemcitabínu s oxaliplatinou, irinotekanom, 5-FU alebo cisplatinou nepredĺžili signifikantne celkové prežívanie (OS) pacientov s PDAC (3). Prvé významne lepšie výsledky priniesla štúdia PRODIGE 4/ACCORD11, kde režim FOLFIRINOX v porovnaní s gemcitabínom signifikantne predĺžil medián času do progresie (mPFS) 6,4 vs. 3,3 mesiaca, medián OS 11,1 vs. 6,8 mesiaca a zlepšila sa odpoveď na liečbu 31,6 vs. 9,4 %, očakávané bola trojkombinácia spojená s vyššou toxicitou (4). Menej toxická kom-

binácia gemcitabínu s nab-paklitaxelom (GEM-NAB) v štúdiu MPACT takisto preukázala účinnosť na liečbu PDAC, pričom v porovnaní s gemcitabínom v monoterapii dosiahla 29 % mieru ORR, mOS trval 8,5 mesiaca a mPFS 5,5 mesiaca (5). Účinnosť FOLFIRINOX-u nebola priamo porovnaná s GEM-NAB, avšak nepriame metaanalýzy poukazujú na porovnateľnú účinnosť týchto dvoch režimov (6, 7). Výsledky je potrebné potvrdiť v priamych porovnaníach.

Pacienti s PDAC a s prítomnými mutáciami génov zodpovedných za opravu DNA (DDR), predovšetkým génov homolognej rekombinácie DNA, predstavujú heterogénnu podskupinu pacientov. Ukazuje sa, že pacienti s uvedenými mutáciami lepšie odpovedajú na platínové deriváty, ako aj na inhibítory poly-ADP-ribóza-polymerázy (PARPi) (8). V štúdiu POLO-1 preukázal olaparib účinnosť v pokračovacej liečbe pacientov predliečených chemoterapiou (CHT) na báze platiny (9). Dlhodobá analýza nepreukázala signifikantný efekt liečby na OS (10).

V rámci II. línie liečby sa na základe štúdie fázy III, NAPOLI-1 v porovnaní s 5-FU/LV ukazuje ako účinná

kombinovaná liečba nanolipozomálnym irinotekanom (NAL-IRI) s 5-FU, ktorá predĺžila OS o 2,1 mesiaca oproti NAL-IRI v monoterapii (11).

Imunosupresívne a dezmozplastické prostredie PDAC limituje účinnosť imunoterapie, čo bolo potvrdené aj v klinických skúšaníach, či už selektovaných alebo neselektovaných pacientov s PDAC. Nepreukázala sa účinnosť monoterapie ani kombinovanej imunoterapie (12).

Metódy sekvenácie genómu pomohli odhaliť rôzne molekulárne aberácie, ktoré sú terapeuticky potenciálne ovplyvniteľné. Dôležité zistenie je, že > 90 % pacientov s PDAC nesie mutáciu v géne K-RAS. Vzhľadom na početnosť tejto mutácie a prítomnosť kovalentných inhibítorov K-RAS mutovaného génu sa táto sféra stáva veľmi atraktívnou. Zaujímavá je aj skupina pacientov s K-RAS *wild-type* (KRAS wt) PDAC, pri ktorých sa otvára možnosť cielenia jednotlivých komponentov aberantných signálnych ciest (13).

## Imunoterapia

Mikroprostredie PDAC je charakterizované okrem iného vysokou

prítomnosťou imunosupresívnych buniek, resp. buniek podporujúcich skôr chronický ako akútny zápal. Vysoká infiltrácia myeloidne derivovaných supresorových buniek (MDSC), M2 makrofágov a i. inhibuje protinádorovú aktivitu T-lymfocytov, a tým aj optimálnu účinnosť imunoterapie. Okrem toho, vysoká miera dezmozplázie pri PDAC zabraňuje dostatočnému prieniku (nielen) imunoterapie do nádorového mikroprostredia (TME) (14). Jednotlivé štúdie fázy II s anti-PD-1 liečbou, ako aj anti CTLA-4 liečbou priniesli negatívne výsledky. V štúdiu autorov Royal et al. (15) nebola zaznamenaná žiadna odpoveď na liečbu ipilimumabom u 27 pacientov, z ktorých bola väčšina predliečená gemcitabínom. Ďalej sa pozorovala 0 % miera ORR pre durvalumab a 3,1 % ORR pre kombináciu durvalumabu s tremelimumabom u 65 neselektovaných pacientov predliečených 5-FU alebo gemcitabínom (NCT02558894) (16). Nebola preukázaná ani účinnosť kombinácie chemoterapie (GEM-NAB) s durvalumabom a tremelimumabom (CCTG PA.7) v rámci I. línie liečby pacientov s PDAC. Avšak subanalýza preukázala vyššiu účinnosť či už chemoterapie alebo jej kombinácie s imunoterapiou na podskupine pacientov s KRAS wt PDAC, pričom prítomnosť mutácie génu RAS sa identifikovala z cirkulujúcej DNA (ctDNA) (17).

Americká agentúra pre kontrolu liečiv a potravín (FDA) schválila pembrolizumab, anti-PD1 protilátku, na liečbu pacientov so solídnymi nádormi s vysokou mierou mikrosatelitovej instability (MSI-H), u ktorých nastala progresia po predchádzajúcej liečbe (18). Schválenie nastalo na základe publikácie dát zo štúdií fázy II KEYNOTE-158, pričom u 22 pacientov s PDAC nastali tri objektívne odpovede a jedna kompletná remisia. Medián trvania odpovede bol 13,4 mesiaca (19). Avšak prítomnosť MSI-H stavu je pozorovaná u menej ako 2 % vzoriek (20). Retrospektívna analýza 15 pacientov s MSI-H statusom a rôznymi štádiami ochorenia, dominantne so IV. štádiom (53 %) v rámci I. alebo II. línie liečby, preukázala 100 % mieru ORR s mediánom OS 18 mesiacov pri liečbe imunoterapiou. Na uvedenom súbore MSI-H pacientov sa pozorovala výrazne

horšia odpoveď na cytostatickú liečbu, a to 0 % ORR, stabilizácia ochorenia nastala u 42 % (21).

Prvé dáta zo štúdie fázy II (PRINCE) presiahli historické hodnoty pre 1-ročný OS, ktorý dosahoval 35 %. Pre kombináciu GEM-NAB + nivolumab bol 1-ročný OS 57,7 %, pre kombináciu CHT + nivolumab + sotigalimab (anti-CD40) dosiahlo ročný OS 41,3 pacientov a pre CHT + sotigalimab 48,1 %. Ako splnenie primárneho výstupu muselo dosiahnuť OS > 50 % pacientov. V súčasnosti prebieha rozsiahla molekulárna analýza responderov na anti-CD40 liečbu (22).

### Cielená liečba

Porucha génov, ktoré odpovedajú na poškodenie DNA a ich identifikácia, pomáha skríningu, ako aj liečbe karcinómu pankreasu. Medzi komplexnú sieť DDR génov patria gény HRD. Pri ich mutácii nádorové bunky nie sú schopné opravovať dvojvláknové zlomy DNA. Približne 5 – 6 % pacientov s karcinómom pankreasu nesie zárodočné mutácie v BRCA 1, 2 alebo partnera a lokalizéra BRCA 2 (PALB2), pričom zárodočné mutácie sú identifikované častejšie ako somatické (15 % vs. 5 %). Prevalencia porúch zvyšných génov HRD (RAD51, ATM, CHEK-2, PALB2 a iné) je podstatne nižšia (23). Vzhľadom na neschopnosť týchto buniek opravovať dvojvláknové zmeny DNA porucha HR pomáha citlivosti na liečbu farmakami spôsobujúcimi v konečnom dôsledku zlomy DNA ako platinové deriváty a PARPi (8).

Štúdia fázy II autorov O'Reilly et al. (24) na vzorke 50 pacientov s gBRCA 1/2 alebo PALB2 mutáciami porovnávala kombináciu gemcitabínu s cisplatinou (GC) s alebo bez veliparibu. Vyššia miera kontroly ochorenia bola v kontrolnom ramene (100 % vs. 74,1 %), ako aj medián PFS (10,1 % vs. 9,7 %) a medián OS bol numericky dlhší v ramene s veliparibom 15,5 mesiaca vs. 16,4 mesiaca pre veliparib s GC.

Skutočný benefit PARPi, konkrétne olaparibu, sa preukázal v štúdiu fázy III, POLO-1, ktorý predĺžil PFS, u pacientov s potvrdenou gBRCA1/2 v rámci udržiavacej liečby u pacientov bez progresie po 8 cykloch I. línie liečby na báze platiny. PFS bolo dlhšie v experimentálnom ramene, a to 7,4 mesiaca vs. 3,8 mesiaca (9). Avšak dlhodobá

analýza nepreukázala benefit olaparibu na OS (19,0 vs. 19,2 mesiaca). Autori štúdie poukazujú na možný klinický benefit liečby olaparibom po 3 rokoch, a to v zmysle dlhšieho OS 33,9 % vs. 17,8, ako aj času do sekundárnej progresie 16,9 vs. 9,3 mesiaca,  $p = 0,0613$ . Kvalita života nebola rozdielna medzi ramenami (10). Nevýhodou štúdie je chýbajúce aktívne kontrolné rameno.

Recentne boli publikované výsledky štúdie fázy II, ktorá porovnávala účinnosť rucaparibu u pacientov so zárodočnými alebo somatickými mutáciami BRCA 1, 2 alebo PALB2 v rámci udržiavacej liečby. Rucaparib sa hodnotil u pacientov predliečených 8 cyklami chemoterapie na báze platiny. PFS sa hodnotil po 6 mesiacoch, pričom ho dosiahlo 59,5 % pacientov a medián trvania bol 13,1 mesiaca. Medián OS trval 23,5 mesiaca. Výhodou štúdie bola lepšie definovaná senzitivita na platinu a to do štúdie neboli zahrnutí pacienti, u ktorých došlo k nárastu tumoru (nesplnili kritériá RECIST pre progresiu) alebo nárastu koncentrácií CA19-9 počas 8 týždňov terapie na báze platiny (25).

### Mutovaný K-RAS

Približne 90 % pacientov s PDAC nesie mutáciu génu K-RAS, ktorý zodpovedá za prenos mitogénnych signálov napr. po aktivácii tyrozínkinázových receptorov (TRK). K-RAS aktivuje konverzia guanozín difosfátu (GDP) na guanozín trifosfát (GTP). Pri mutácii K-RAS génu sa GTP nehydrolyzuje na GDP, čo spôsobuje jeho permanentnú aktiváciu. Najčastejšou je bodová mutácia v kodóne G12 (80 %), pričom frekvencia jednotlivých bodových mutácií je: G12D (36 %), G12V (35 %), G12R (13 %) a G12C 1 – 3 % (26). Adagrasib, ireverzibilný a selektívny K-RAS<sup>G12C</sup> inhibitor, bol skúšaný v štúdiu fázy Ib, v ktorej bolo zahrnutých aj 12 pacientov s PDAC. Priemerne boli pacienti po troch líniiach liečby. Na liečbe adagrasibom sa dosiahla 50 % miera ORR (5/10) a kontrola ochorenia (DCR) u 100 % pacientov. PFS trvalo 6,6 mesiaca (27).

Ďalší ireverzibilný inhibitor K-RAS<sup>G12C</sup> sotorasib bol skúšaný v štúdiu fázy I/II CodeBreak100 u 38 pacientov priemerne po  $\geq 2$  líniiach liečby. Dosiahla sa 21,1 % miera ORR a 84,2 % miera DCR (28). V súčasnosti sa vyvíjajú inhibito-

ry všetkých typov KRAS mutácií alebo častejších mutácií génu KRAS, ako aj inhibítory „upstream“ komponent mitogénom aktivovanej proteínkinázovej cesty (MAPK) ako SOS1 a SHP2 (29).

### KRAS wild-type PDAC

KRAS nemutovaný karcinóm pankreasu otvára možnosti na potenciálne terapeutické využitie tyrozínkinázových inhibítorov u pacientov s ich mutáciami/amplifikáciami/fúziami, ktoré sú častejšie pri KRAS wt PDAC a vzájomne sa vylučujú. KRAS wt nesie 10 % pacientov. Do úvahy prichádza ciele tropomyozínového receptora kinázy A (NTRK), rodiny receptorov ľudského epidermálneho rastového faktora (ErbB; HER), neuregulín 1 (NRG1), kinázy anaplastického lymfómu (ALK), c-ros onkogénu 1 (ROS1), receptora pre fibroblastový rastový faktor (FGFR2,3) a fibroblastový rastový faktor (FGF3) a receptor pre hepatocytový rastový faktor (HGFR/MET) a génu RET (*rearranged during transfection*). Okrem iného KRAS wt karcinómy pankreasu sú spojené s priaznivejšou prognózou a vyššou mierou MSI-H statusu (21).

Aj napriek rarite uvedených génových aberácií bolo realizovaných niekoľko basketových štúdií. Bišpecifická protilátka proti NRG1 a HER2 zenocutuzmab preukázala v rámci pokračujúcej štúdie fázy II u 12 predliečených pacientov s NRG1 fúziou 42 % mieru ORR (30). Účinnosť a bezpečnosť nimotuzumabu, protilátky proti EGFR v kombinácii s gemcitabínom vs. gemcitabín v monoterapii, bola hodnotená v štúdiu fázy III (NOTABLE), kde kombinovaná liečba znížila riziko úmrtia o 50 %, pričom mOS dosiahol v experimentálnom ramene 10,9 mesiaca vs. 8,5 mesiaca v kontrolnom ramene (31).

Medzi ďalšie skúmané farmaká patrí entrektinib, pan-NTRK, ROS1 a ALK inhibítor, ktorý dosiahol v analýze pacientov s nádormi s NTRK fúziou 57 % mieru ORR a 10-mesačné trvanie odpovede. Entrektinib aj larotrektinib sú schválené FDA v rámci tumor-agnostického liečby (32, 33). Nadexpresia receptora HER2 sa pozoruje 16 – 39 % pacientov s PDAC, menej časté sú amplifikácie (2 – 5 %) (34). Kombinácia trastuzumabu s kapecitabínom v rámci I. línie liečby

PDAC nepreukázala efekt liečby na OS alebo PFS (35). Podobne nebola účinná ani liečba trastuzumabom a gemcitabínom (36). V súčasnosti prebieha štúdia fázy II, DESTINY-Pan-Tumor-02 u predliečených pacientov, okrem iného aj s karcinómom pankreasu, skúšaným farmakom je konjugát trastuzumab deruxtecan (37).

### Aberantná signalizácia „pod“ KRAS

Gén KRAS aktivuje komponenty MAPK signálnej cesty ako protoonkogénu- (A, B, C)- RAF, mitogénom aktivovanej proteín kinázy (MEK; MAP2K), signálom regulované kinázy (ERK), ale aj signálnej cesty fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K), proteín kinázy B (AKT) a cicavčieho cieľa pre rapamycín (mTOR) alebo jej negatívneho regulátora fosfatázového a tenzínového homológu (PTEN) (38). Najčastejšia je strata PTEN  $\approx$  30 % (39).

V štúdiu fázy II SWOG S1115 bol porovnávaný MK-2206-AKT inhibítor so selumetinibom - MEK inhibítor u gemcitabínom predliečených pacientov. Liečba sa porovnávala s modifikovaným FOLFOX-om. Uvedená liečba nepreukázala benefit na OS (3,9 vs. 6,7 mesiaca,  $p = 0,15$ ) (40). Obdobné výsledky dosiahla aj kombinácia PI3K inhibítora - buparlisibu s trametinibom v štúdiu fázy Ib, pričom medián PFS dosiahol dva mesiace (41). V súčasnosti prebieha štúdia fázy II skúmajúca účinnosť kombinácie binimetinibu a enkorafenibu pri BRAFV600E mutovaných PDAC (42).

Cyklín-dependentná kináza 2A (CDKN2A) hrá dôležitú úlohu v regulácii bunkového cyklu, predovšetkým v prechode z G1 do S fázy a pôsobí ako tumor-supresorový gén. Približne 60 % pacientov s PDAC nesie mutáciu tohto génu, čím dochádza k strate jeho funkcie. Cyklín-dependentné kinázy 4/6 fosforylujú gén pre retinoblastóm 1 (RB1), a tým umožňujú prechod z G1 do S fázy. Proteínový produkt génu CDKN2A zabraňuje aktivácii CDK4/6, avšak pri jeho mutácii nedochádza k zastaveniu aktivity CDK4/6. Proti aktivácii CDK4/6 pôsobia -cikliby (43). Z tohto dôvodu bola realizovaná štúdia TAPUR, v ktorej sa pacientom s PDAC a stratou CDKN2A

podával palbociklib - CDK4/6 inhibítor. Štúdia bola predčasne ukončená po náboře 10 pacientov pre neúčinnosť liečby, pričom sa dosiahol medián PFS 7,2 týždňa (44).

### Diskusia

Karcinóm pankreasu patrí aj naďalej medzi najzávažnejšie zhubné nádory so zlou prognózou. Vysoký počet mutácií podporuje agresívny fenotyp PDAC a dezplastické prostredie komplikuje prienik jednotlivých farmák k nádorovým bunkám (45).

Štúdie s inhibítormi kontrolných bodov nepreukázali benefit či už monoterapie alebo kombinovanej imuniterapie s alebo bez chemoterapie. Nízka expresia/prítomnosť prediktívnych faktorov odpovede na liečbu inhibítormi kontrolných bodov spolu s výrazne imunosupresívnym nádorovým mikroprostredím (TME) zodpovedajú za nízku účinnosť imuniterapie (14). Pembrolizumab ostáva jediným inhibítorom kontrolných bodov v súčasnosti schváleným na liečbu PDAC v USA v rámci tumor-agnostického liečby pri dMMR/MSI-H nádoroch (18). Identifikácia pacientov s MSI-H PDAC sa ukazuje ako dôležitá nielen v dôsledku predikcie odpovede na imuniterapiu, ale aj ako negatívny prediktívny faktor na liečbu chemoterapiou. V súčasnosti výskum v oblasti imuniterapie pri PDAC smeruje k modulácii TME, a tým zvýšeniu imunogenicity nádoru (22, 46).

PARP inhibítory dnes preukazujú účinnosť v udržiavacej liečbe, avšak bez predĺženia celkového prežívania pacientov (10). Problémom ostáva optimálna špecifikácia pacientov, ktorí z uvedenej liečby môžu profitovať v jej jednotlivých intenciách. V súčasnosti sa v Európe odporúča testovanie germinatívnych mutácií HRD, ktoré je síce jednoduchšie, avšak nemusí zachytiť veľký počet pacientov s poruchou génov HRD. Americká spoločnosť pre klinickú onkológiu (ASCO) v súčasnosti odporúča aj somatické testovanie mutácií HR, čo je spojené s vysokými finančnými nákladmi vzhľadom na to, že je nutné použiť metódy sekvenácie genómu, problémom ostávajú varianty neznámej signifikancie (VUS) (47). Zaujímavé je aj



prepojenie prítomnosti BRCA 1,2 mutácií s vyššou mierou MSI-H statusu (4,8 vs. 1,2 %), vyššou expresiou PD-L1 (22 vs. 11,1 %) a TMB (8,7 vs. 6,6 mut/Mb) (48). Na základe uvedeného v súčasnosti prebiehajú dve štúdie fázy II, SWOG S2001 a POLAR skúšajúce účinnosť olaparibu s pembrolizumabom u HRD mutovaných pacientov s PDAC v rámci pokračujúcej liečby (49, 50).

Po dekádach výskumu sa podarilo vytvoriť ciele inhibitory mutovaného génového produktu K-RASG12C. Aj napriek tomu, že sotorasib a adagrasib preukázali istú mieru účinnosti v tejto diagnóze, výsledky je nutné potvrdiť na väčších skupinách v porovnaní so štandardnou liečbou. Mutácia K-RAS G12C je pomerne zriedkavá. V súčasnosti sú vo vývoji pan-KRAS inhibitory, ako aj špecifické inhibitory ostatných bodových mutácií KRAS génu (29).

Inhibitory signálnej cesty MAPK a PI3K-AKT-mTOR nepreukázali účinnosť v liečbe PDAC (40). Obdobné výsledky dosiahli aj CDK4/6 inhibitory (44). Medzi ďalšiu zaujímavú skupinu patria K-RAS wt nádory, pri ktorých sú častejšie aberácie tyrozínkinázových receptorov. Jednotlivé klinické skúšania s anti-EGFR, NRG1, HER-2 nepreukázali významnú účinnosť v liečbe PDAC. Entrekintib a larotrekintib ostávajú ako jediné agnosticky schválené inhibitory TRK pri PDAC v USA (32, 33). Zriedkavosť uvedených aberácií komplikuje realizáciu štúdií, a tým získavanie relevantných dát (13). Budúca cesta liečby pre pacientov s jednotlivými zriedkavými mutáciami TRK a signálnych ciest smeruje k tumoragnostickému liečbe (51).

V súčasnosti na základe ESMO odporúčaní sa v rámci prvej línie liečby pacientov s dobrým výkonnostným stavom ECOG 1-2 odporúča liečba mFOLFIRINOX-om alebo GEM-NAB. U pacientov s výkonnostným stavom ECOG 2 sa môže zväziť použitie GEM-NAB a u tých s hladinou bilirubínu > 1,5-násobok hornej normy monoterapia gemcitabínom. U pacientov s ECOG > 2 sa cytostatická liečba neodporúča. Pacienti s PDAC by mali byť testovaní na prítomnosť mutácií génov HRD (52). Do II. línie liečby môže byť u pacientov s dobrým PS zväžené podávanie NAL-IRI s 5-FU (53).

## Záver

Pokroky v charakterizácii jednotlivých aberácií génov podporujúcich charakteristické vlastnosti PDAC, ako aj lepšie pochopenie funkcií TME priniesli nové možnosti liečby tejto diagnózy. Aj napriek tomu sa prognóza pacientov výrazne nezmenila. Vzhľadom na výraznú molekulárnu heterogenitu pacientov s PDAC jednou z veľkých výziev ostáva lepšia špecifikácia subpopulácií pacientov odpovedajúcich na jednotlivé možnosti liečby, resp. ich kombinácií. Personalizovaná liečba proti zriedkavým mutáciám TRK alebo komponent signálnych ciest ponúka nové terapeutické možnosti, avšak ich zriedkavosť limituje presné hodnotenie účinnosti týchto liečob. Modulácia TME, vývoj širokospektrálnych inhibítorov kľúčových mutovaných génov, ako aj bi- a viacšpecifické protilátky a konjugáty predstavujú nádeje na zlepšenie prognózy pacientov s PDAC.

*Autori vyhlasujú, že v súvislosti s predloženým článkom nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

## Literatúra

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Survival Rates for Pancreatic Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed September 6, 2022.
- Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):593-603.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (5-FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. [https://doi.org/10.1200/jco.2010.2815\\_suppl.4010](https://doi.org/10.1200/jco.2010.2815_suppl.4010). 2010;28(15\_suppl):4010-4010.
- Goldstein D, Maraghi RH, Hammel P, et al. Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. [https://doi.org/10.1200/jco.2014.323\\_suppl.178](https://doi.org/10.1200/jco.2014.323_suppl.178). 2014;32(3\_suppl):178-178.
- Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):484.
- Chen J, Hua Q, Wang H, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of modified FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):853.
- Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother*. 2020;123:109661.

- 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.
- 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*. July 2022;JC02101604.
- 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.
- Kabacaoglu D, Ciecieski KJ, Ruess DA, et al. Immune checkpoint inhibition for pancreatic ductal adenocarcinoma: Current limitations and future options. *Front Immunol*. 2018;9(AUG):1878.
- Phillip PA, Azar I, Xiu J, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(12):2704-2714.
- Ebelt ND, Zamlot V, Manuel ER. Targeting desmoplasia in pancreatic cancer as an essential first step to effective therapy. *Oncotarget*. 2020;11(38):3486.
- Royal RE, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother*. 2010;33(8):828-833.
- O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1431.
- Renouf DJ, Loree JM, Knox JJ, et al. The CCTG PA.7 phase II trial of gemcitabine and nab-paclitaxel with or without durvalumab and tremelimumab as initial therapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Commun* 2022 131. 2022;13(1):1-8.
- FDA Approves Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) for Adult and Pediatric Patients with Unresectable or Metastatic, Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Solid Tumors - Merck.com. <https://www.merck.com/news/fda-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-for-adult-and-pediatric-patients-with-unresectable-or-metastatic-microsatellite-instability-high-msi-h-or-mismatch-repair-deficient-dmmr/>. Accessed September 29, 2022.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1.
- Midha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017(1):1-17.
- Coston T, Starr JS, Sonbol BB, et al. Responses to immune checkpoint inhibition among MSI-H pancreatic ductal adenocarcinoma: A multi-institutional case series. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.4016\\_suppl.4145](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.4016_suppl.4145). 2022;40(16\_suppl):4145-4145.
- Padrón LJ, Maurer DM, O'Hara MH, et al. Sotigalimab and/or nivolumab with chemotherapy in first-line metastatic pancreatic cancer: clinical and immunologic analyses from the randomized phase 2 PRINCE trial. *Nat Med* 2022 286. 2022;28(6):1167-1177.
- Park W, Chen J, Chou JF, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clin Cancer Res*. 2020;26(13):3239-3247.
- O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1378-1388.
- Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2497-2505.
- Qian ZR, Rubinson DA, Nowak JA, et al. Association of Alterations in Main Driver Genes With Outcomes of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):e173420.
- Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastro-

- intestinal (G) tumors harboring a KRASG12C mutation. [https://doi.org/101200/JCO2022404\\_suppl519](https://doi.org/101200/JCO2022404_suppl519). 2022;40(4\_suppl):519-519.
28. Strickler JH, Satake H, Hollebecque A, et al. First data for sotorasib in patients with pancreatic cancer with KRAS p.G12C mutation: A phase I/II study evaluating efficacy and safety. [https://doi.org/101200/JCO20224036\\_suppl360490](https://doi.org/101200/JCO20224036_suppl360490). 2022;40(36\_suppl):360490-360490.
29. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):1-20.
30. Schram AM. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreatic cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. 2021.
31. Qin S, Bai Y, Wang Z, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in K-RAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(17\_suppl):LBA4011-LBA4011.
32. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed September 27, 2022.
33. FDA Approves Companion Diagnostic to identify NTRK fusions in solid tumors for Vitakvi | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-companion-diagnostic-identify-ntrk-fusions-solid-tumors-vitakvi>. Accessed September 27, 2022.
34. Chou A, Waddell N, Cowley MJ, et al. Clinical and molecular characterization of HER2 amplified-pancreatic cancer. *Genome Med*. 2013;5(8):78.
35. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1033-1038.
36. Safran H, Iannitti D, Ramanathan R, et al. Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Cancer Invest*. 2004;22(5):706-712.
37. A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309>. Accessed September 28, 2022.
38. Philip PA, Azar I, Xiu J, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(12):2704-2714.
39. Ying H, Elpek KG, Vinjamoori A, et al. PTEN is a major tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma and regulates an NF- $\kappa$ B-cytokine network. *Cancer Discov*. 2011;1(2):158-169.
40. Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):516-522.
41. Bedard PL, Taberner J, Janku F, et al. A phase Ib dose-escalation study of the oral pan-PI3K inhibitor buparlisib (BKM120) in combination with the oral MEK1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with selected advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):730-738.
42. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Pancreatic Cancer in Patients With a Somatic BRAF V600E Mutation - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390243>. Accessed September 27, 2022.
43. van den Heuvel S. Cell-cycle regulation. *WormBook*. 2005:1-16.
44. Baghdadi T AI, Halabi S, Garrett-Mayer E, et al. Palbociclib in Patients With Pancreatic and Biliary Cancer With CDKN2A Alterations: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. <https://doi.org/101200/PO1900124>. 2019;3(3):1-8.
45. Cannon A, Thompson C, Hall BR, Jain M, Kumar S, Batra SK. Desmoplasia in pancreatic ductal adenocarcinoma: insight into pathological function and therapeutic potential. *Genes Cancer*. 2018;9(3-4):78.
46. Kunk PR, Bauer TW, Slingluff CL, Rahma OE. From bench to bedside a comprehensive review of pancreatic cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4(1):14.
47. Lee MS, Pant S. Personalizing Medicine With Germline and Somatic Sequencing in Advanced Pancreatic Cancer: Current Treatments and Novel Opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2021;41(41):1-13.
48. Seeber A, Zimmer K, Kocher F, et al. Molecular characteristics of BRCA1/2 and PALB2 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *ESMO open*. 2020;5(6):e000942.
49. A Study of Pembrolizumab and Olaparib for People With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Homologous Recombination Deficiency or Exceptional Treatment Response to Platinum-Based Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666740>. Accessed October 10, 2022.
50. Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Inherited BRCA Mutations - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04548752>. Accessed September 29, 2022.
51. Tan AC. Tumor-Agnostic Biomarkers: Heed Caution, and Why Cell of Origin Still Matters. *Onco* 2021, Vol 1, Pages 95-100. 2021;1(2):95-100.
52. Ducreux M, Sa Cunha A, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Updat Clin Pract Guidel*. 2015;26:v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295
53. eUpdate | Cancer of the Pancreas. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations2>. Accessed November 13, 2022.

**MUDr. Ján Slopovský**

II. onkologická klinika LF UK, NOÚ  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
jan.slopovsky@nou.sk

