

# Personalizovaná terapie karcinomu pankreatu

Marián Liberko<sup>1,2</sup>, Renata Soumarová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom pankreatu je onemocnění s rostoucí incidencí a mortalitou celosvětově. Současným standardem terapie je systémová chemoterapie bez ohledu na stadium onemocnění. I když kombinované režimy v adjuvanci, neoadjuvanci a paliaci vedly k prodloužení přežití, je karcinom pankreatu stále spojený s nejkratší dobou přežití v rámci onkologických diagnóz. Synonymem pro současnou onkologii je personalizovaná/precizní onkologie, kdy zásluhou lepší dostupnosti NGS jsme schopni identifikovat specifické podskupiny pacientů s karcinomem pankreatu, které mají jednak odlišnou prognózu, jednak vyžadují specifický přístup k léčbě. Cílem tohoto přehledu je podat informace o karcinomu pankreatu jako o heterogenním onemocnění, které vyžaduje personalizovaný přístup. Největší část je věnována podskupině s defekty v systému DDR/HRD vzhledem k poměrně vysoké frekvenci výskytu a možnosti víceméně personalizované terapie platinovými deriváty s ev. následnou maintenance terapií PARP inhibitory. Menší molekulárně definované podskupiny jsou diskutovány stručně i s ohledem na menší množství dat.

**Klíčová slova:** karcinom pankreatu, personalizovaná terapie, molekulární subtypy, mtKRAS, wtKRAS.

## Personalized therapy in pancreatic cancer

Pancreatic cancer is a disease with increasing incidence and mortality worldwide. Current standard of treatment is chemotherapy regardless of clinical stage. Despite improvements in survival thanks to multi-agent regimens in adjuvant, neoadjuvant and palliative setting, pancreatic cancer still has the worst prognosis across all malignancies. Oncology nowadays is more or less personalized/precise. With help of NGS we are able to identify specific subtypes of patients with pancreatic cancer, which have both, different prognosis and require specific approach to treatment. The aim of this review is to provide information about pancreatic cancer as a molecularly heterogeneous disease, which require personalized approach. Main part of review is about pancreatic cancer with defects in DDR/HRD system with an option for more or less personalized therapy with platinum derivatives, followed in some cases with maintenance with PARP inhibitors. Smaller molecularly defined subgroups are described briefly, because of smaller amount of data from the literature.

**Key words:** pancreatic cancer, personalized therapy, molecular subtypes, mtKRAS, wtKRAS.

## Karcinom pankreatu – současnost

Karcinom pankreatu představuje onemocnění s velmi špatnou prognózou napříč stadii. Na zásadní průlom v léčbě tohoto onemocnění zatím čekáme. I přes mírné prodlužování přežívání pacientů díky kombinovaným režimům se jedná v naprosté většině případů o diagnózu s infaustní prognózou. Incidence a mortalita onemocnění stoupá a je před-

poklad, že během další dekády (v roce 2030) bude druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění (1, 2). Z klinického hlediska rozlišujeme stadia: resekalibilní, hraničně resekalibilní, lokálně pokročilý a metastatický karcinom pankreatu (3).

Chirurgická resekce je jediná potenciálně kurabilní metoda v léčbě tohoto onemocnění u časných resekalibilních stadií. V případě ostatních stadií chirurgický výkon je/může

být zvažován jako potenciálně kurabilní metoda (pacienti s hraničně resekalibilními nádory a dobrou odpovědí na neoadjuvantní terapii), a/nebo jako metoda paliativní (by-passové operace, například gastroenteroanastomóza) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu.

V současnosti je karcinom pankreatu chápán jako systémové onemocnění, kdy i u časných stadií je přítomné tzv. mikrometastatické



MUDr. Marián Liberko  
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha  
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):95-100

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2023

onemocnění. Základem terapie je nyní systémová léčba chemoterapií bez významnějšího uplatnění principu personalizované terapie.

I přes neselektovaný přístup k terapii dle přítomnosti prediktivních markerů došlo v posledních letech k určitým pokrokům v této oblasti, které se promítly do prodloužení celkového přežívání. Kromě již historické adjuvantní chemoterapie (gemcitabin) jsou nyní k dispozici kombinované režimy, které vedou ke zvýšení léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežívání (OS). V adjuvanci jsou novými možnostmi léčby kombinace gemcitabinu a kapecitabinu (4), mFOLFIRINOX (5) je vyhrazen pro vysoce selektovanou skupinu nemocných ve výborném celkovém stavu, bez limitujících komorbidit. V případě léčby pacientů s metastatickým onemocněním máme k dispozici kromě monoterapie gemcitabinem i podstatně účinnější kombinované režimy, např. gemcitabin a nab-paclitaxel (6) a pro pacienty ve výborném stavu je k dispozici režim FOLFIRINOX (7).

## Karcinom pankreatu – blížká budoucnost

Obdobně jako u jiných onkologických diagnóz, i u karcinomu pankreatu dochází k odklonu od principu one-size-fits-all. Aktuální trend a budoucnost terapie tohoto onemocnění je personalizovaná terapie na základě identifikace prediktivních a prognostických markerů s cílem maximalizovat benefit terapie při minimální toxicitě u poměrně úzce definovaných podskupin. Předpokladem personalizované terapie je identifikace potenciálních prediktorů léčby.

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokým počtem genetických alterací (několik stovek), nicméně většina z nich je vyjádřena v řádu velmi nízkých procent. Výjimku z tohoto představují alterace v genech KRAS (93%), TP53 (72%), CDKN2A (30%), SMAD4 (32%), které jsou detekovatelné v naprosté většině případů. Další alterace identifikované celoxomovým sekvenováním vyskytující se s nižší frekvencí jsou RNF43 (7%), ARID1A (6%), TGFβR2 (5%), GNAS (8%), RREB1 (5%) a PBRM1 (4%). Významnou skupinou alterovaných genů u karcinomu pankreatu jsou dále onkogeny: BRAF (3%), FGFR1 (5%), MYC (5%), MDM2 (2%), GATA6 (9%), AKT2 (6%). Přibližně

u 25% pacientů s karcinomy pankreatu je možné detekovat přítomnost germinálních/somatických alterací genů účastnících se reparace poškození DNA (DDR), například BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, či jiných targetovatelných alterací (8, 9, 10). Nejčastěji alterované geny u pacientů s karcinomem pankreatu (KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4) byly identifikovány jako časný krok vedoucí k maligní transformaci normální buňky tkáně pankreatu. V rámci progresu prekursorových lézí (PanIN I-III až invazivní ductální adenokarcinom) již v časných stadiích PanIN I dochází k bodovým mutacím KRAS onkogeny (mtKRAS, přítomný až u 90% karcinomů pankreatu). V rámci PanIN II dochází dále k inaktivaci CDKN2A (kóduje protein p16) a CDKN1A (kóduje protein p21). Tyto změny jsou pak v rámci PanIN III a invazivní ductálního karcinomu pankreatu spojeny s mutací v genu TP53 a inaktivací SMAD4 (11).

Na základě výsledků studií genové exprese byly identifikovány odlišné subtypy karcinomu pankreatu s prognostickým a prediktivním významem (12, 13, 14, 15). Recentní publikace, Umemoto et al. (16), hodnotila frekvenci výskytu alterací na souboru 16 913 pacientů s karcinomem pankreatu. Ve shodě s daty uvedenými výše bylo potvrzeno, že nejčastěji mutovaným genem je KRAS (84,4%), následován TP53 (79,2%), CDKN2A (55,0%) a SMAD4 (25,6%). Tyto 4 geny jsou následovány alteracemi v desítkách jiných genů, které jsou přítomné v podstatně nižší frekvenci. Autoři dále publikovali odlišný výskyt různých alterací v genu KRAS, kdy nejčastěji byla detekována mutace G12D (42,8%), G12V (30,9%), G12R (15,5%), Q61H (4,5%) a G12C (1,6%). Zajímavá byla hlavně podskupina pacientů bez mutace KRAS genu (cca 10% pacientů s karcinomem pankreatu), která byla velmi bohatá na řadu potenciálně targetabilních alterací: přestavba FGFR2 (5,3%), BRAF (4,0%), RAF1 (2,2%), amplifikace MYC (5,9%), MDM2 (4,1%), ERBB2 (4,3%), FGF19 (3,2%), MET amplifikace (2,3%), „short variants“ BRAF (9,5%), ATM (4,7%), IDH1 (4,7%), BRCA1 (1,4%), BRCA2 (3,6%), NRAS (2,8%) a ERBB2 (2,4%). Navíc, pacienti s KRAS wild-type (wtKRAS) onemocněním byli častěji MSI-H (0,48%) a TMB-high (> 10 mutací/megabázi) 2,1%. Dále dle výsledků této publikace se zdá, že karcinom pankreatu u osob mladších 40 let je spojený s podstatně nižším výskytem

**Tab. 1.** Potenciálně targetabilní alterace u pacientů s karcinomem pankreatu (upraveno dle citace 51)

Gen	Alterace	Prevalence
BRCA1/2	germinální	1–4%
	somatická	3%
MMR geny	MSI-H	1–3%
NTRK	fúze	< 1%
KRAS	mutace	90%
PIK3CA	hotspot mutace	3%
BRAF <sup>V600E</sup>	mutace	3%
MDM2	amplifikace	2%
ERBB2	amplifikace/mutace	1–2%
NRG1	fúze	1%
ALK	fúze	< 1%
RET	fúze	< 1%
ROS1	fúze	< 1%

alterací v KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4 a na druhou stranu s vyšší frekvencí potenciálně targetabilních přestaveb a amplifikací (16).

Další prací, která potvrzuje odlišnosti mezi mtKRAS a wtKRAS karcinomy pankreatu na genomické úrovni, které v konečném důsledku vedou k odlišnému biologickému chování těchto nádorů s potenciálem výběru vhodné léčby na základě analýzy genomického profilu, je práce Philip et al. (17). Autoři prezentovali výsledky genomické analýzy 2 483 pacientů s nádory pankreatu, kdy v rámci populace mtKRAS i tato práce potvrzuje přítomnost různých mutací genu KRAS s různou frekvencí výskytu (G12D 43%, G12V 31%, G12R 14%, G12C 1,9%). V této práci bylo 266 (10,7%) pacientů wtKRAS. V rámci wtKRAS populace bylo identifikováno signifikantně více potenciálně targetabilních alterací ve srovnání s mtKRAS. Nejčastěji mutovaným genem v populaci wtKRAS byl TP53 (44,5%), následován BRAF (13%). V populaci wtKRAS byly velmi často detekovány geny spojené s reparací poškození DNA (BRCA2: 5,2%, ATM: 4,7%, BAP1: 2,9%, RAD50: 2,3%, FANCE: 2,1%, PALB2: 2,1%), remodelací chromatinu (ARID1A: 11,6%, PBRM1: 5,6%, ARID2: 3,9%, KMT2D: 3,4%, KMT2C: 3,8%, SMARCA4: 2,2%, SETD2: 1,8%). U pacientů s wtKRAS nádory byly častěji identifikovány genové fúze BRAF (6,6%), FGFR2 (5,2%), ALK (2,6%), RET (1,3%), NRG1 (1,3%). Autoři dále publikovali, že nebyl rozdíl v expresi PD-L1 mezi wtKRAS (15,8%) a mtKRAS (17%) pacienty. Nicméně, wtKRAS pacienti byli častěji MSI-H (4,7% vs. 0,7%, p < 0,05), TMB-high (4,5% vs. 1%, p < 0,05) a jejich mikroprostředí bylo častěji infiltrováno CD8+ T-lymfocyty. Byli publikováni i výsledky přežití u 5 324 pacientů

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 neselektivně 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-

sický 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 platina-senzitivních pacientů a 2 odpovědi byly pozorované u pacientů se sBRCA2 mutací (27).

Vzhledem k tomu, že studie RUCAPANC prokázala odpověď pouze u platina-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



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

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 případech

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.

20. Golan T, O’Kane GM, Denroche RE, et al. Genomic Features and Classification of Homologous Recombination Deficient Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2119-2132.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.220. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33524400.
21. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-1138. doi: 10.1038/bjc.2014.418. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25072261; PMCID: PMC4453851.
22. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Outcomes in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma With Genetic Mutations in DNA Damage Response Pathways: Results From the Know Your Tumor Program. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1-10. doi: 10.1200/PO.19.00115. PMID: 35100730.
23. 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 Jul 1;26(13):3239-3247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418. Epub 2020 May 22. PMID: 32444418; PMCID: PMC7380542.
24. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*. 2020;122(3):333-339. doi: 10.1038/s41416-019-0582-7. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31787751; PMCID: PMC7000723.
25. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, et al. Retrospective Survival Analysis of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and a Germline BRCA or PALB2 Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1-11. doi: 10.1200/PO.18.00271. PMID: 35100679.
26. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-250. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25366685; PMCID: PMC6057749.
27. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00316. doi: 10.1200/PO.17.00316. Epub 2018 May 16. PMID: 30051098; PMCID: PMC6057747.
28. 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. doi: 10.1200/JCO.21.00003. Epub 2021 May 10. PMID: 33970687.
29. 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. doi: 10.1200/JCO.19.02931. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31976786; PMCID: PMC7193749.
30. 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.
31. 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.
32. Reiss KA, Mick R, Teitelbaum U, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomized, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1009-1020. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00369-2. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):e446. PMID: 35810751; PMCID: PMC9339497.
33. 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. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3420. Epub 2018 Mar 8. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(4):579. PMID: 29098284; PMCID: PMC5844844.
34. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p. G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(1):33-43. doi: 10.1056/NEJMoa2208470. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36546651.
35. Bekaii-Saab TS, Spira A, 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 gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl 4):519.
36. Wang X, Allen S, Blake JF, et al. Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS<sup>G12D</sup> Inhibitor. *J Med Chem*. 2022;65(4):3123-3133. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889605.
37. Kemp SB, Cheng N, Markosyan N, et al. Efficacy of a small molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2022 Dec 6;CD-22-1066. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1066. Epub ahead of print. PMID: 36472553.
38. allin J, Bowcut V, Calinisan A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS<sup>G12D</sup> inhibitor. *Nat Med*. 2022;28(10):2171-2182. doi: 10.1038/s41591-022-02007-7. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216931.
39. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:17\_suppl, LBA4011-LBA4011.
40. Grant RC, Denroche R, Jang GH, et al. Clinical and genomic characterisation of mismatch repair deficient pancreatic adenocarcinoma. *Gut*. 2021;70(10):1894-1903. doi: 10.1136/gut-2020-320730. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32933947.
41. Luchini C, Brosens LAA, Wood LD, et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications. *Gut*. 2021;70(1):148-156. doi: 10.1136/gut-2020-320726. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350089; PMCID: PMC7211065.
42. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28596308; PMCID: PMC5576142.
43. 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):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
44. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden–High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4685-4689. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0327. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083238; PMCID: PMC8416776.
45. Wu HX, Wang ZX, Zhao Q, et al. Tumor mutational and indel burden: a systematic pan-cancer evaluation as prognostic biomarkers. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):640. doi: 10.21037/atm.2019.10.116. PMID: 31930041; PMCID: PMC6944566.
46. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2242-2253.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.037. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30836094.
47. Hendifar A, Blais EM, Wolpin B, et al. Retrospective Case Series Analysis of RAFFamily Alterations in Pancreatic Cancer: Real-World Outcomes From Targeted and Standard Therapies. *JCO Precis Oncol*. 2021 Aug 25;5:PO.20.00494. doi: 10.1200/PO.20.00494. PMID: 34476331; PMCID: PMC8407652.
48. Hong DS, DuBois SG, Kummars S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105622; PMCID: PMC7497841.
49. Pishvaian MJ, Garrido-Laguna I, Liu SV, et al. Entrectinib in TRK and ROS1 Fusion-Positive Metastatic Pancreatic Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-7. doi: 10.1200/PO.18.00039. PMID: 35135135.
50. Schram AM, O’Reilly EM, O’Kane GM, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *J Clin Oncol*. 2021;39:3003.
51. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853681.