

Onkologische Versorgungsrealität Niedersachsen

# Biologie und Genetik des Pankreaskarzinoms

Volker Ellenrieder  
Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie  
Universitätsmedizin Göttingen

# Pankreaskarzinom

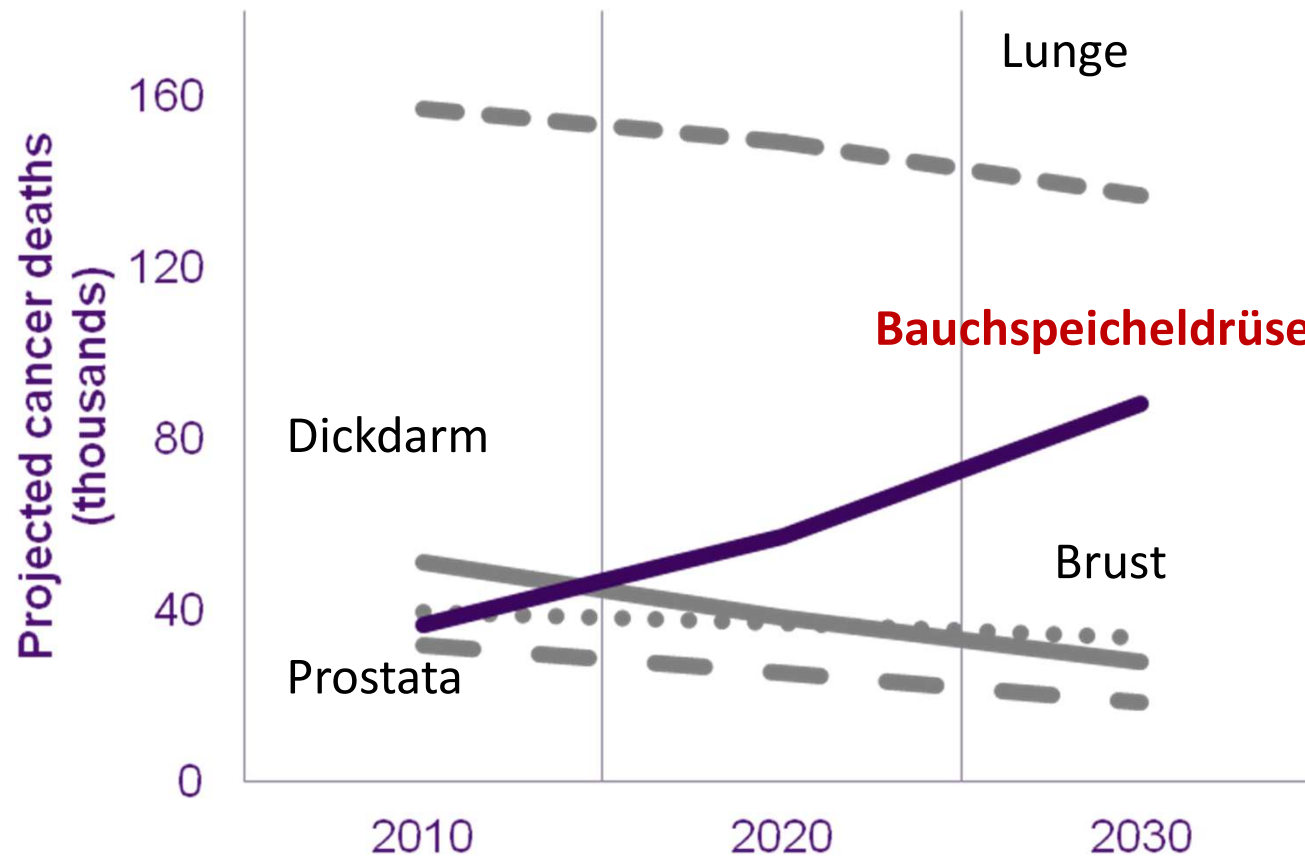
## 5-Jahres Überlebensrate :

- **2000** **6%**
- **2020** **10%**

Die meisten Patienten versterben innerhalb von  
12 Monaten nach Diagnosestellung

# zweithäufigste Krebs-assoziierte Sterberate in 2030

## Projected Cancer Deaths

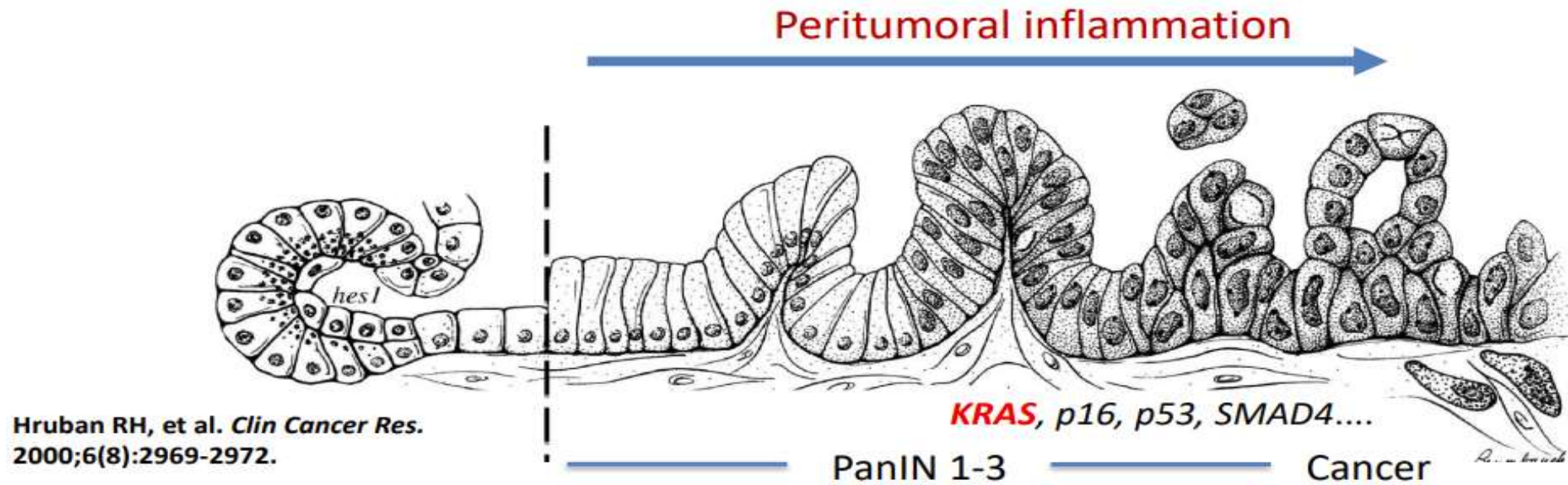


Pancreatic Cancer Action Network

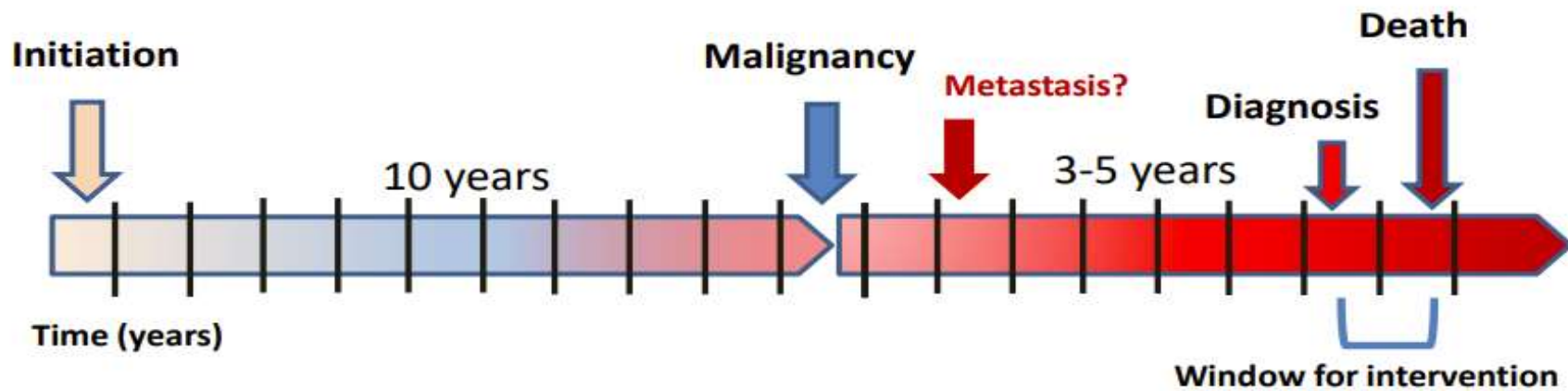
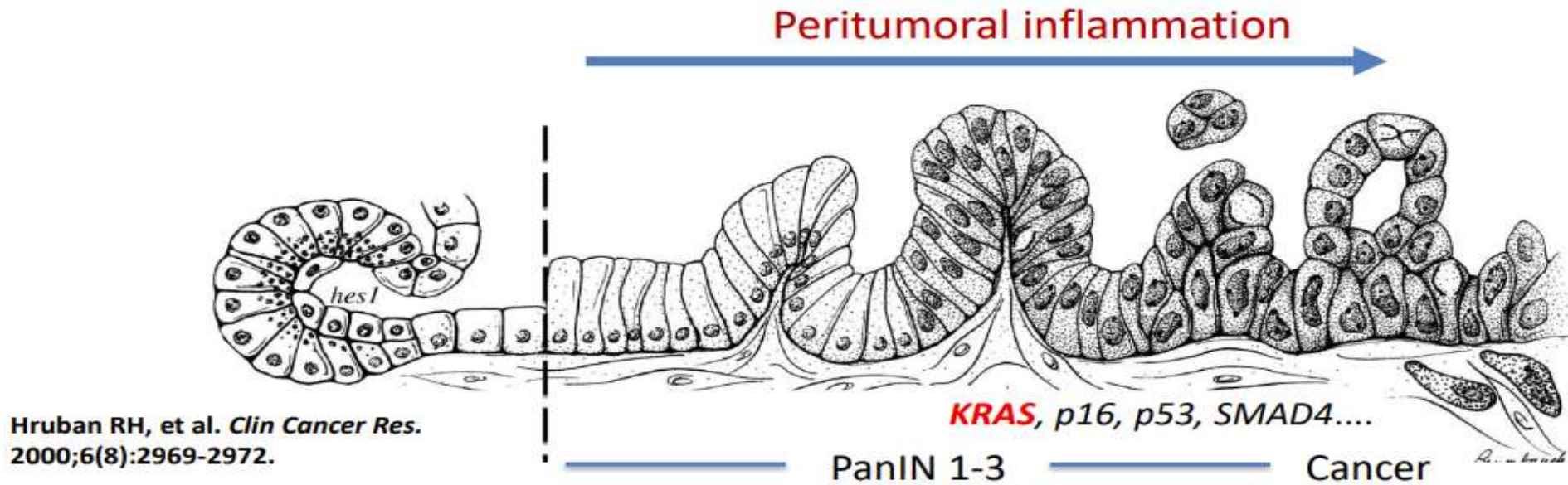
# Ursachen für die infauste Prognose

- Aggressives Tumorwachstum
- Späte Diagnosestellung
- Frühe Invasion und Metastasierung
- Hohe Rezidivrate nach Resektion
- Ausgeprägte Resistenz gegenüber Chemotherapie

# Modell der Pankreas-Karzinogenese



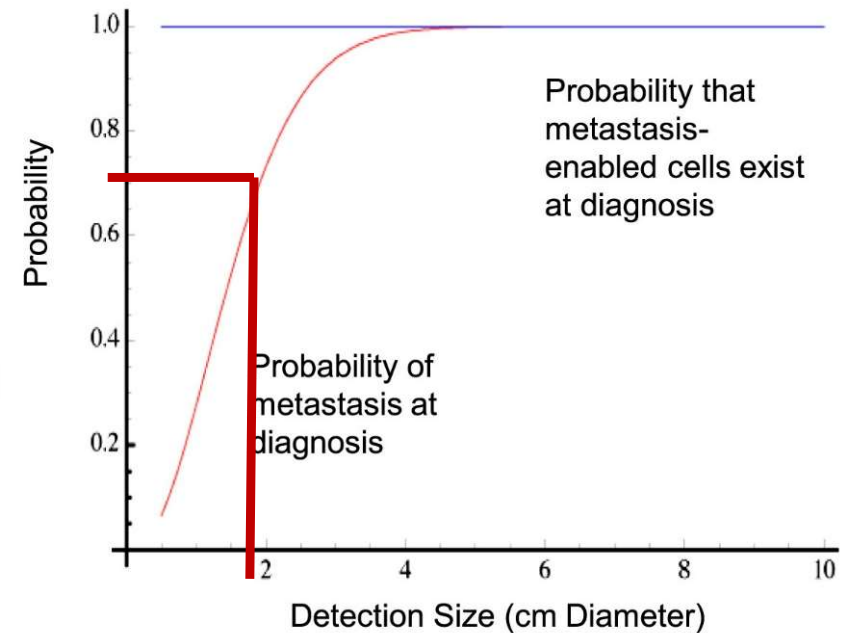
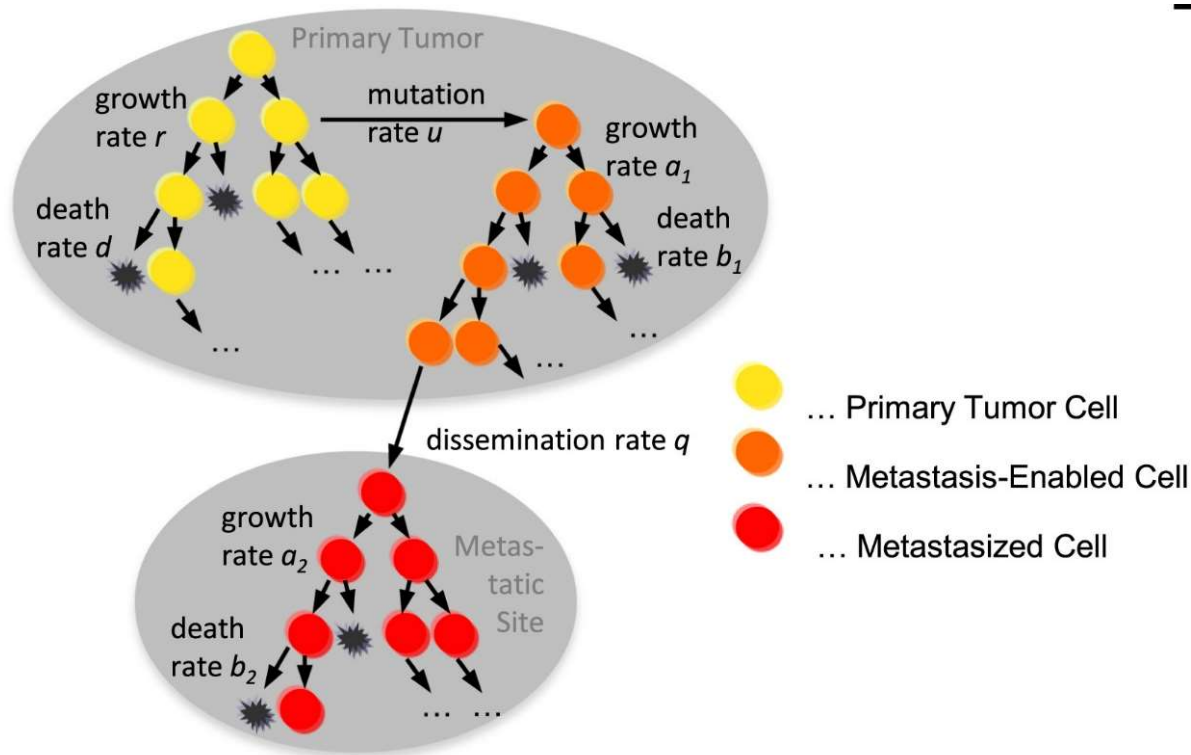
# Modell der Pankreas-Karzinogenese



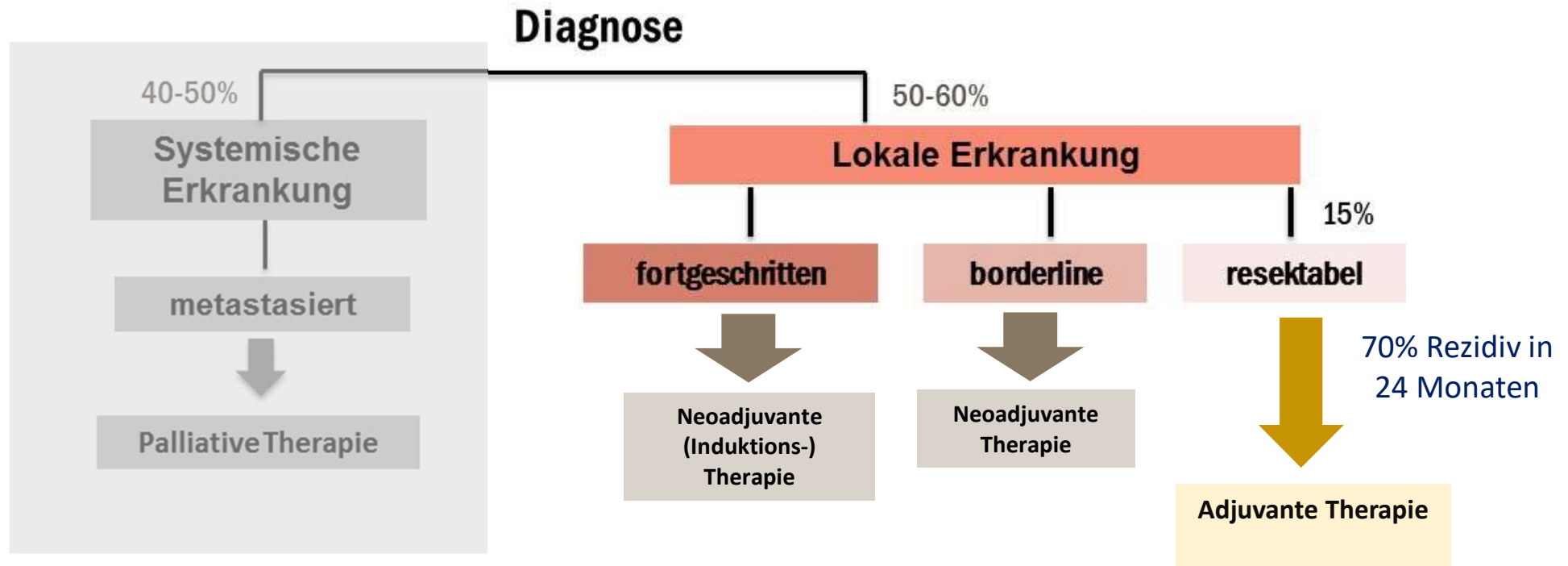
Yachida S. et al. *Nature.* 2010

# Mikrometastasierung

70% Wahrscheinlichkeit bei Tumorgröße von 2 cm



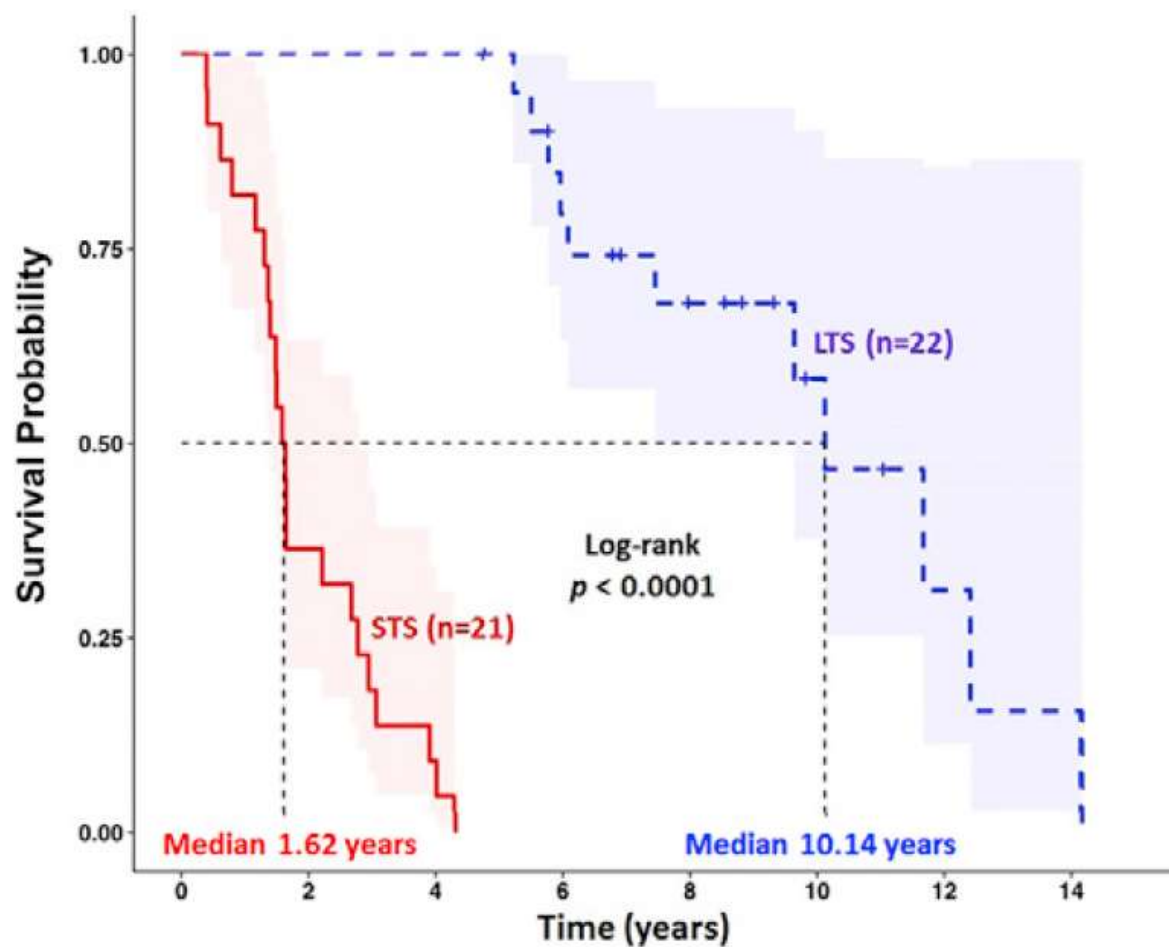
# Behandlungsstrategien beim Pankreaskarzinom



Neoadjuvante Therapie ?

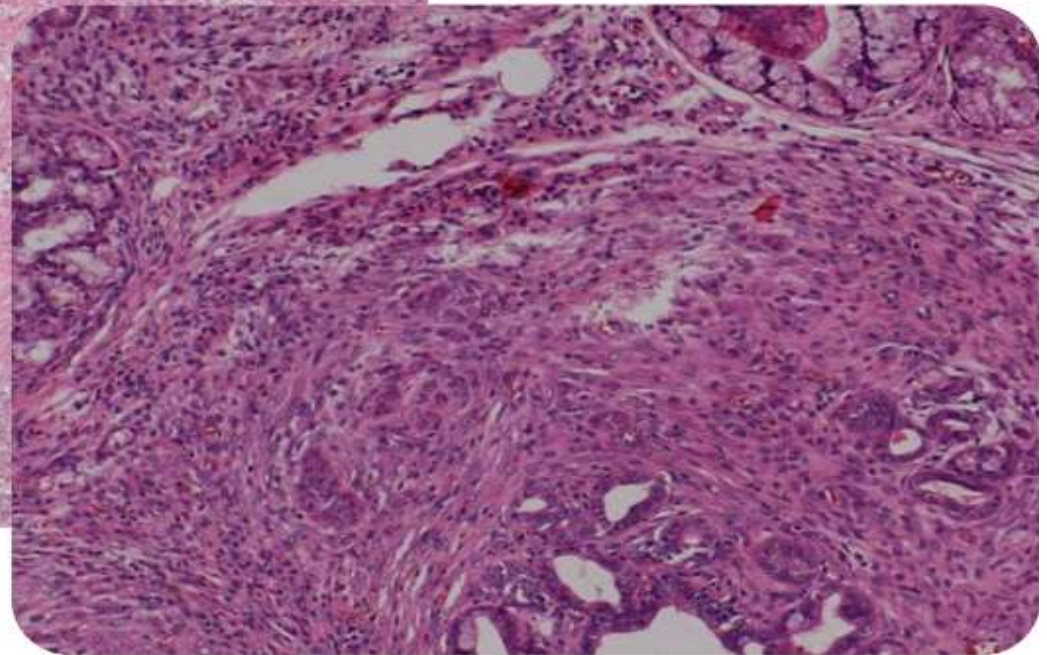
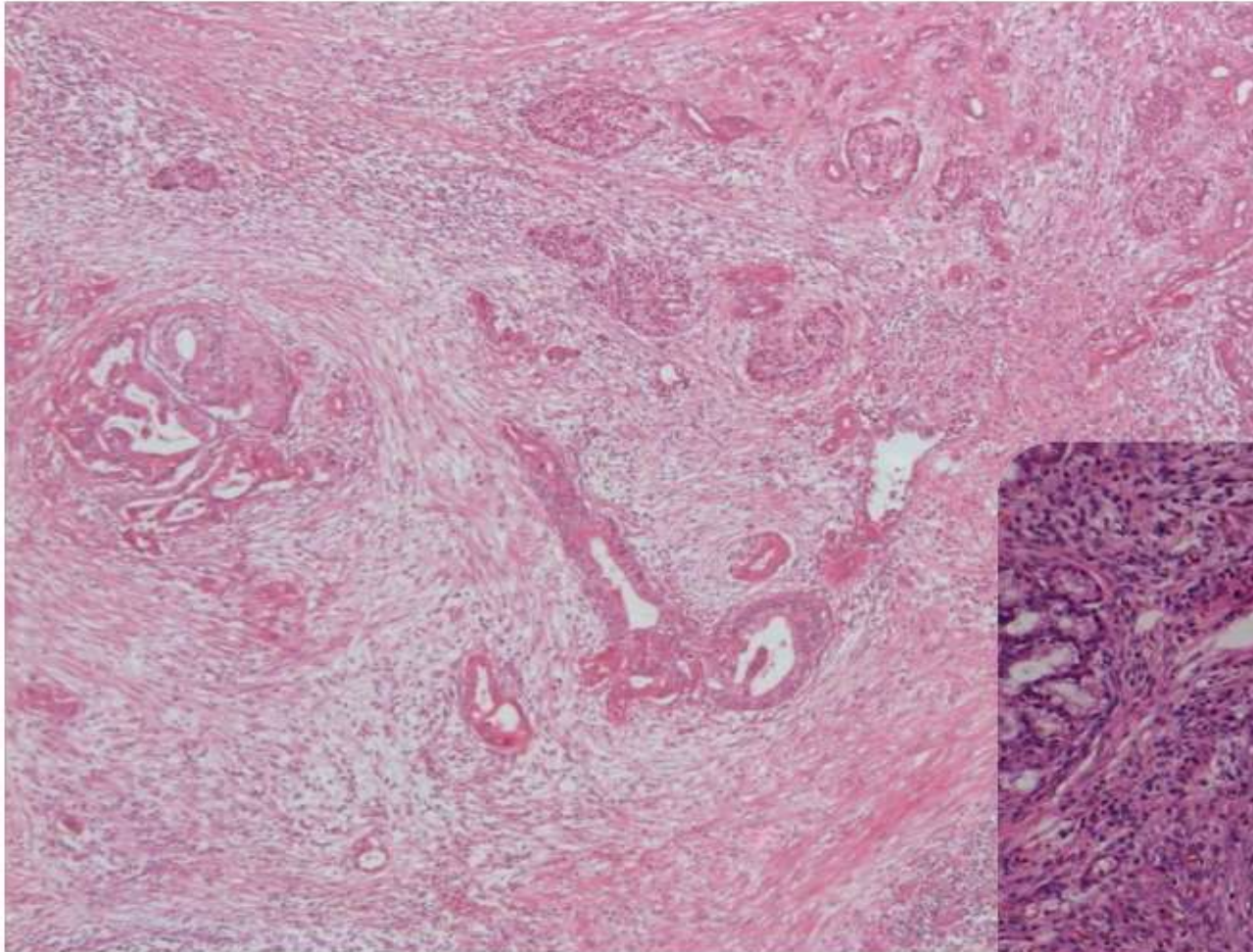


# Aber es gibt auch Langzeit Überlebende !



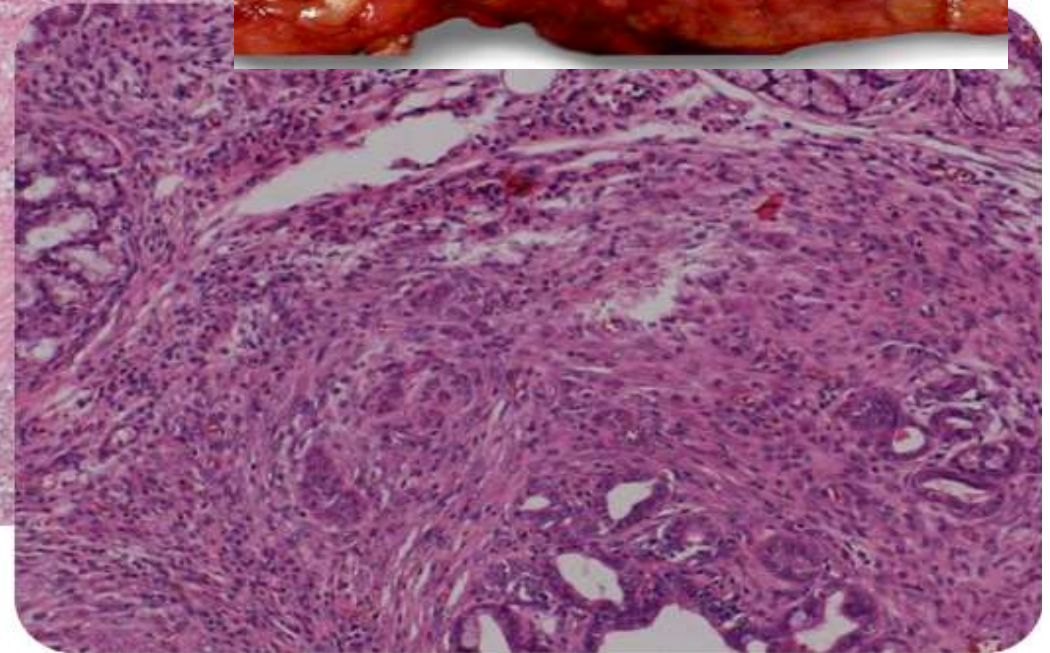
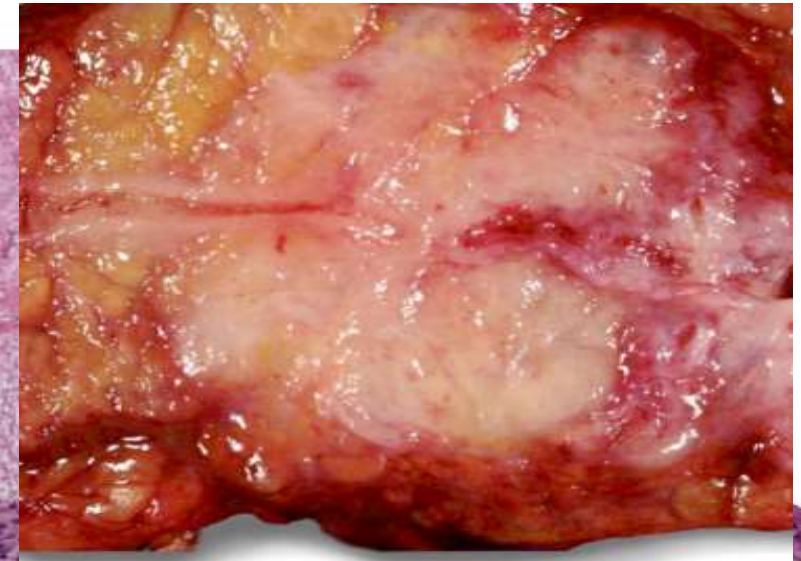
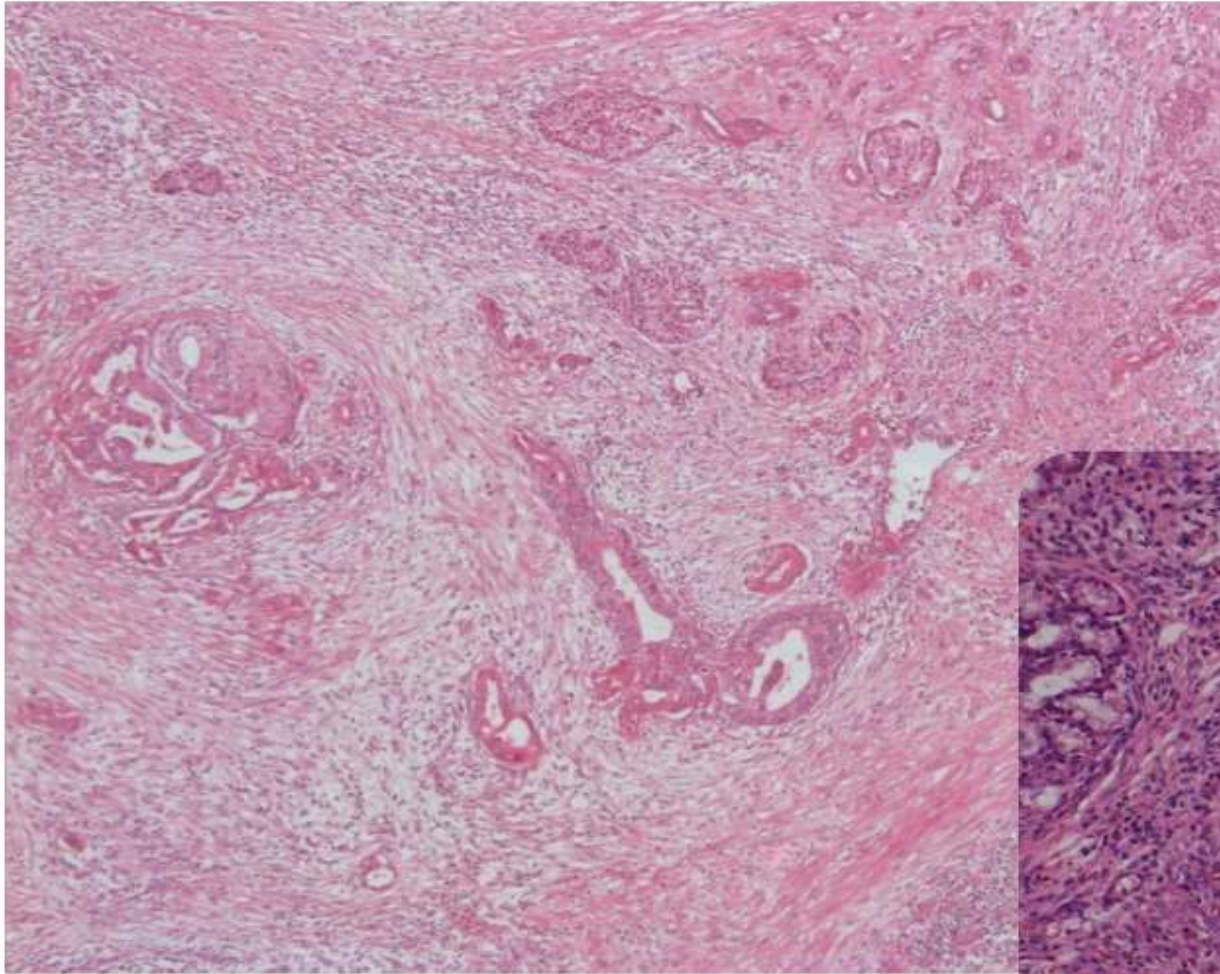
Worin unterscheiden sich Langzeit – und Kurzzeitüberlebende Biomarker ?

# Biologie des Pankreaskarzinoms



**Nesse A, Ellenrieder V. *Z Gastroenterol.* 2015**

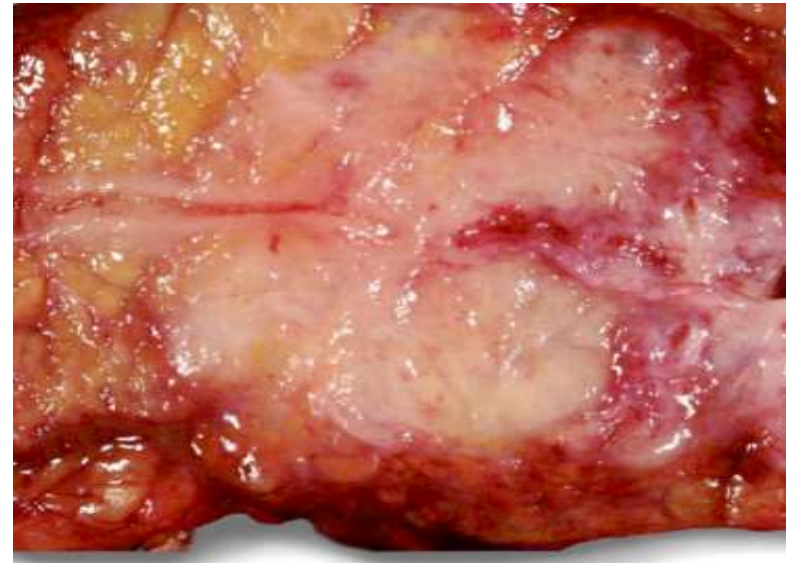
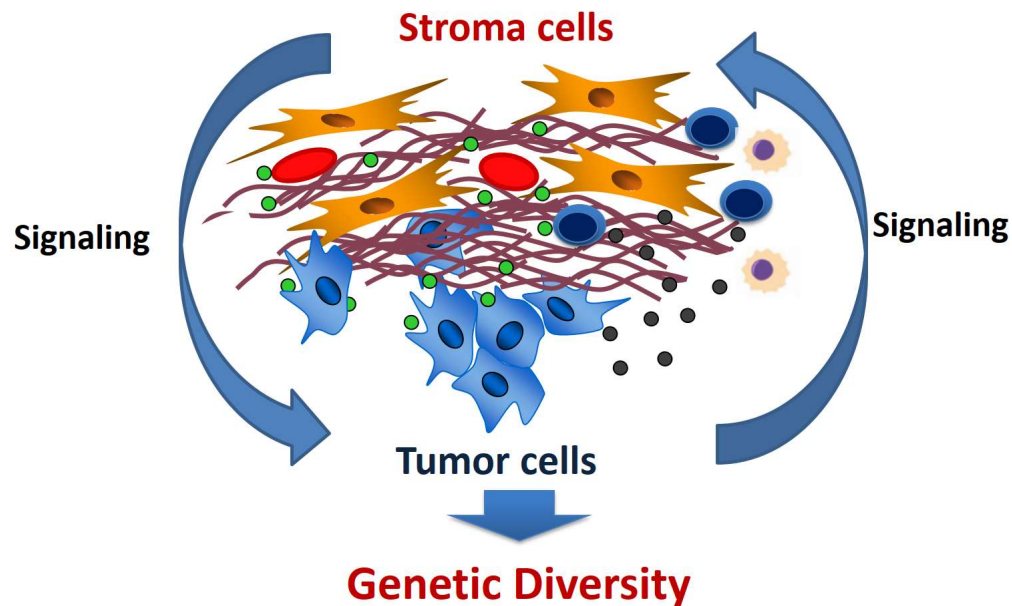
# Biologie des Pankreaskarzinoms



Nesse A, Ellenrieder V. *Z Gastroenterol.* 2015

# Biologie des Pankreaskarzinoms

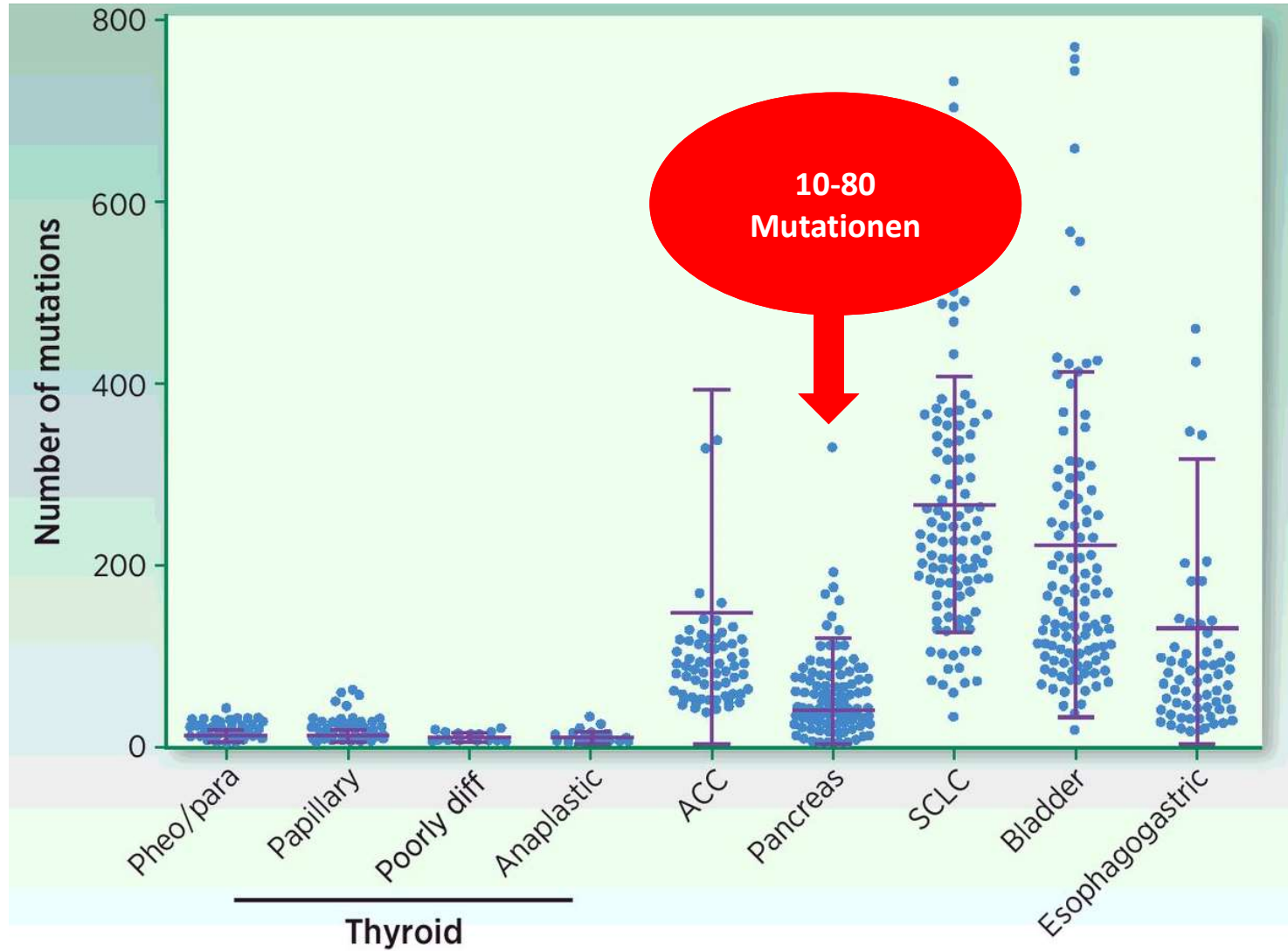
## „ungünstige“ Tumorbiologie



Neesse A, Ellenrieder V. *Gut*. 2017

- Inter- und intratumorale Heterogenität
- Rolle des Tumormikroenvironment
- „Kalte“ Tumoren
  - geringer Anteil an MSI-H Tumoren
  - gestörte Antigen-Präsentation

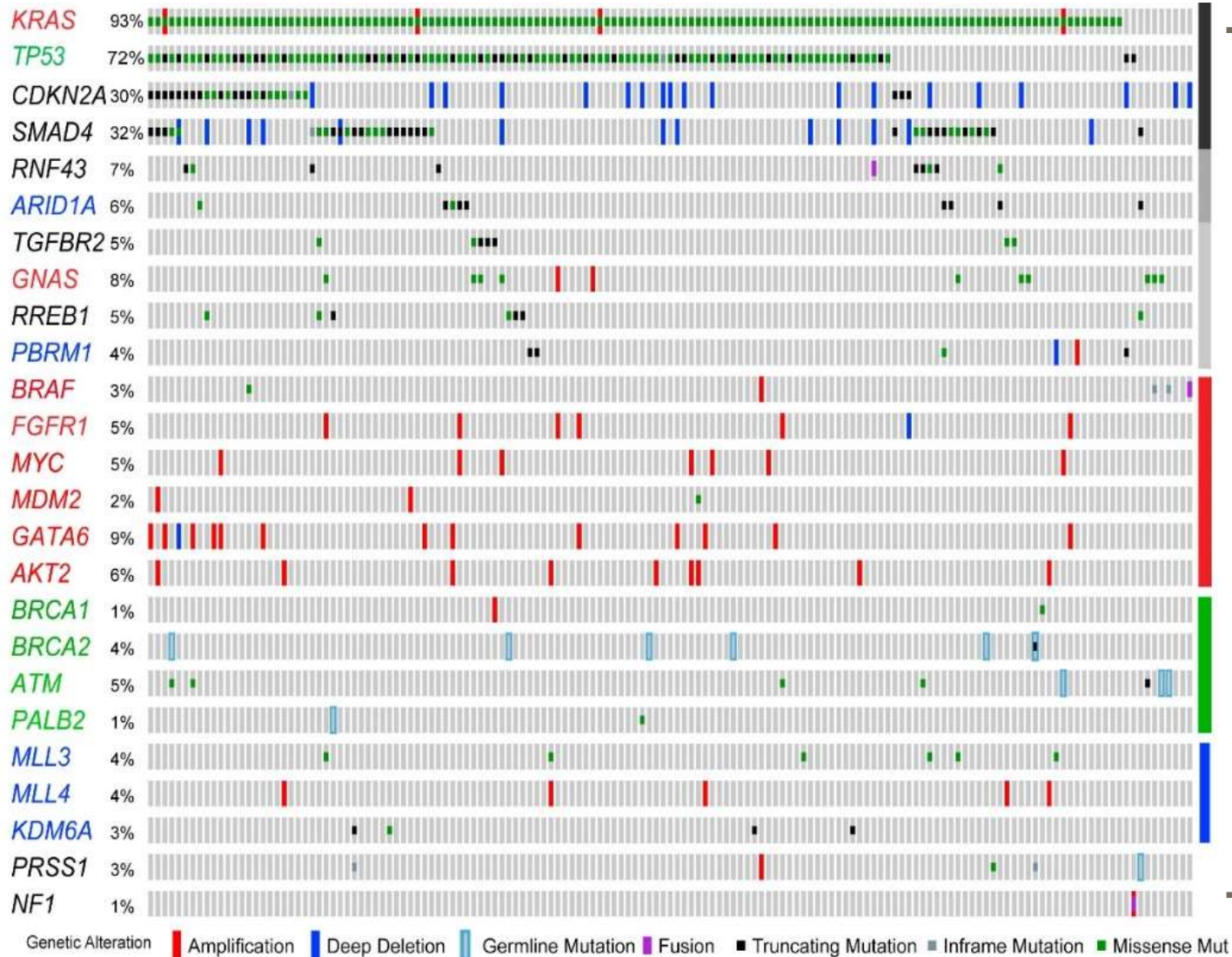
# Pankreaskarzinom - Mutationslast



# Problem der genetischen Heterogenität hohe genetische Diversität – niedrige Prävalenz

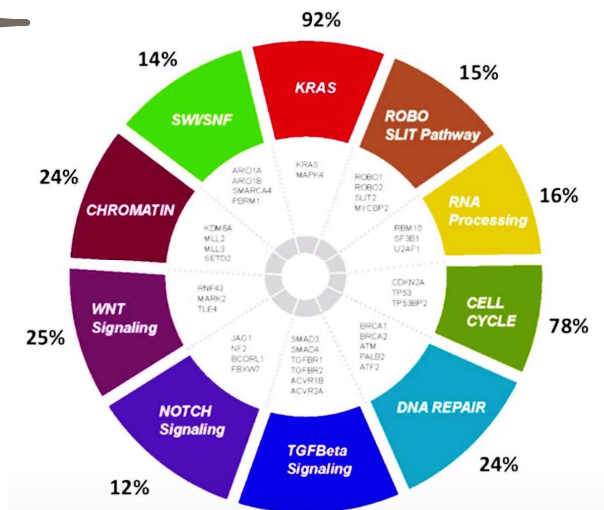


# Klassifizierung in molekulare Subgruppen

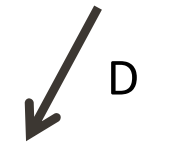
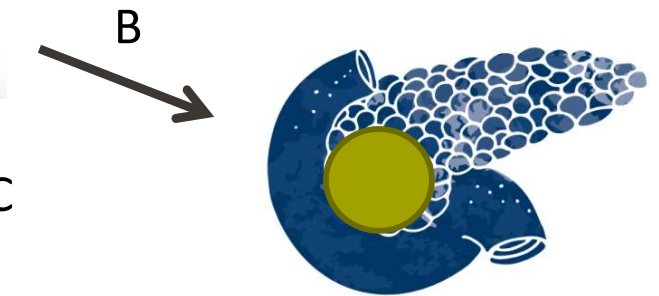
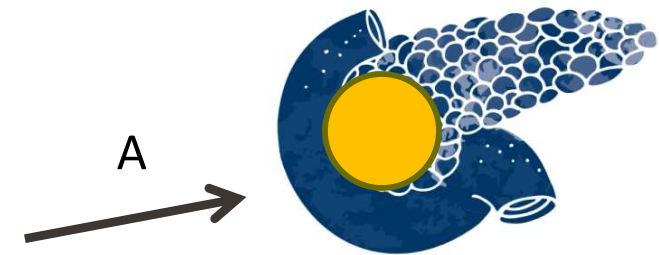
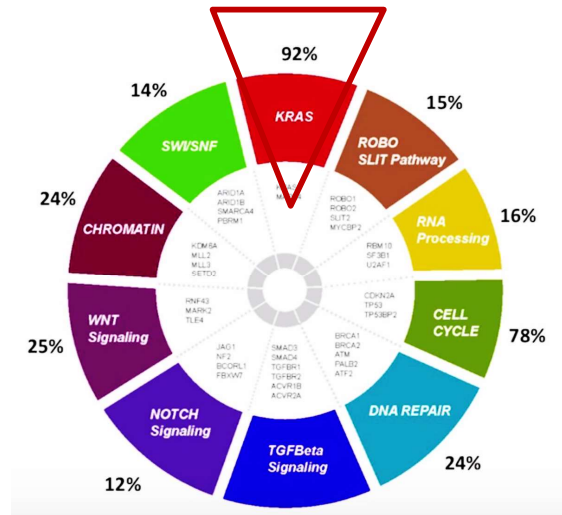
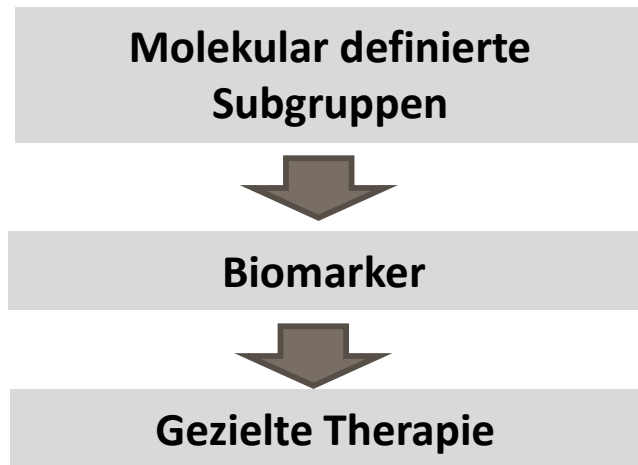


- Relevante Mutationen
- Onkogene und Tumor Suppressor Pathways

## Subgruppen



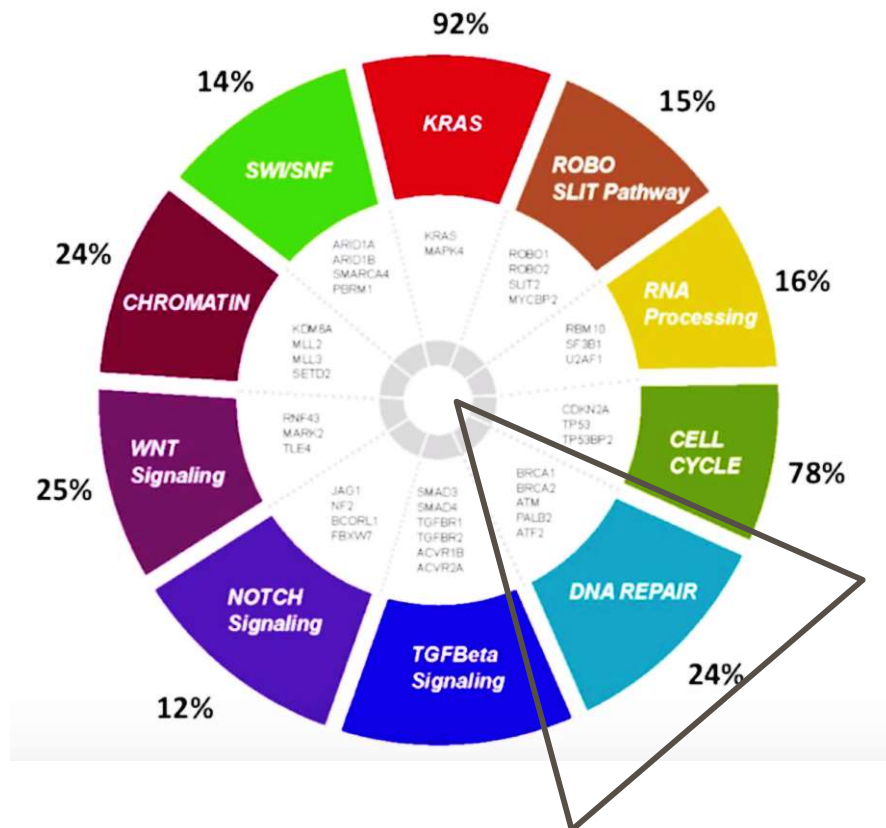
# Klassifizierung in Subgruppen



Spezifische (gezielte) Therapie der Subgruppen



# Subgruppe: BRCAness



Somatische BRCA Mutationen: >15%  
Keimbahn BRCA Mutationen: 5-7%

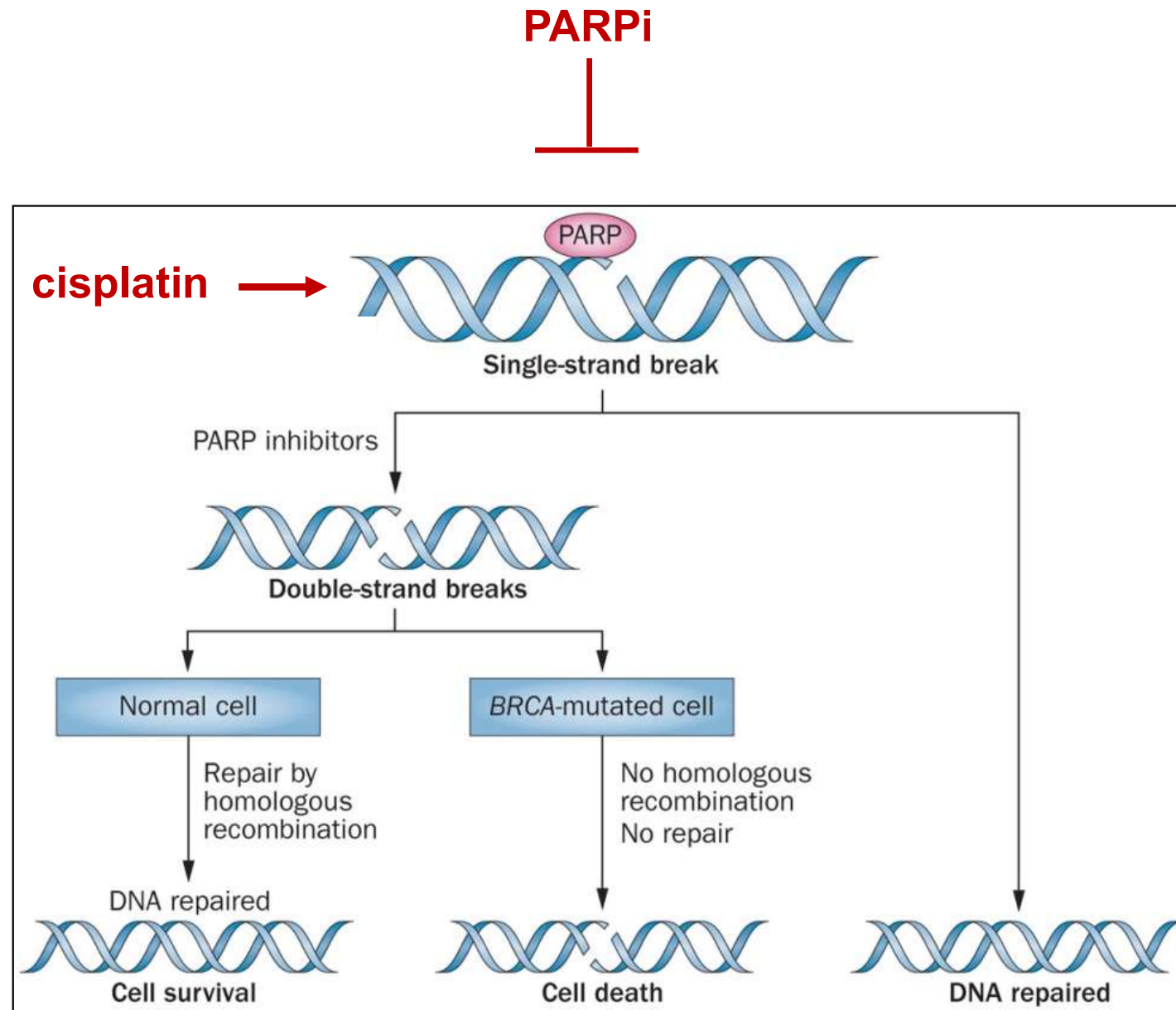
Bailey P, et al. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.

## Mutationen von DNA Reparaturgenen

- **BRCA1**
- **BRCA2**
- **ATM**
- **PALB2**
- **ATF2**
- ...

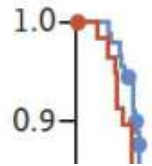
***BRCAness***

# BRCA Mutationen und PARP Inhibition

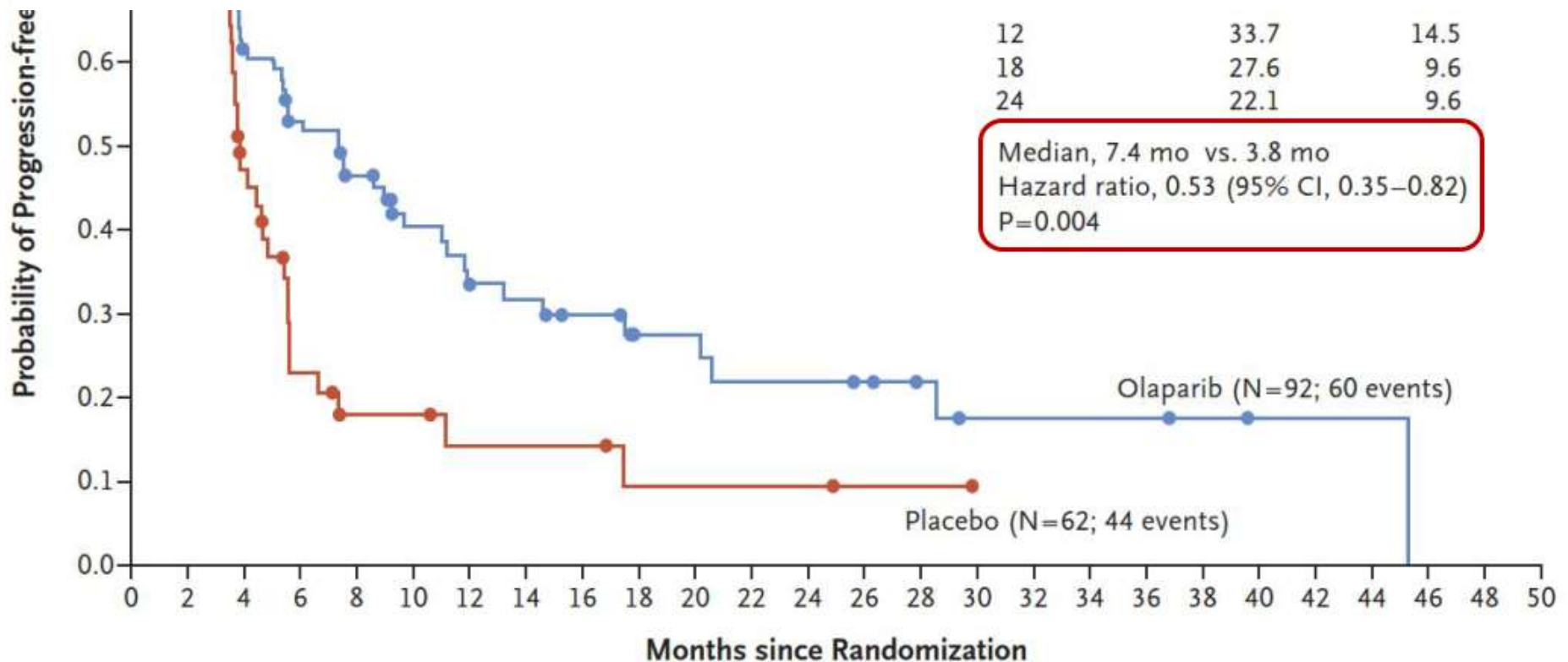


# POLO Studie – Olaparib bei Patienten mit BRCA-Keimbahn Mutationen

Progression-free Survival



**Für 154 eingeschlossene Patienten mussten 3315 Patienten gescreent werden**



12                    33.7                    14.5  
 18                    27.6                    9.6  
 24                    22.1                    9.6

Median, 7.4 mo vs. 3.8 mo  
 Hazard ratio, 0.53 (95% CI, 0.35–0.82)  
 P=0.004

Olaparib (N=92; 60 events)

Placebo (N=62; 44 events)

No. at Risk

Olaparib	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
Placebo	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0								

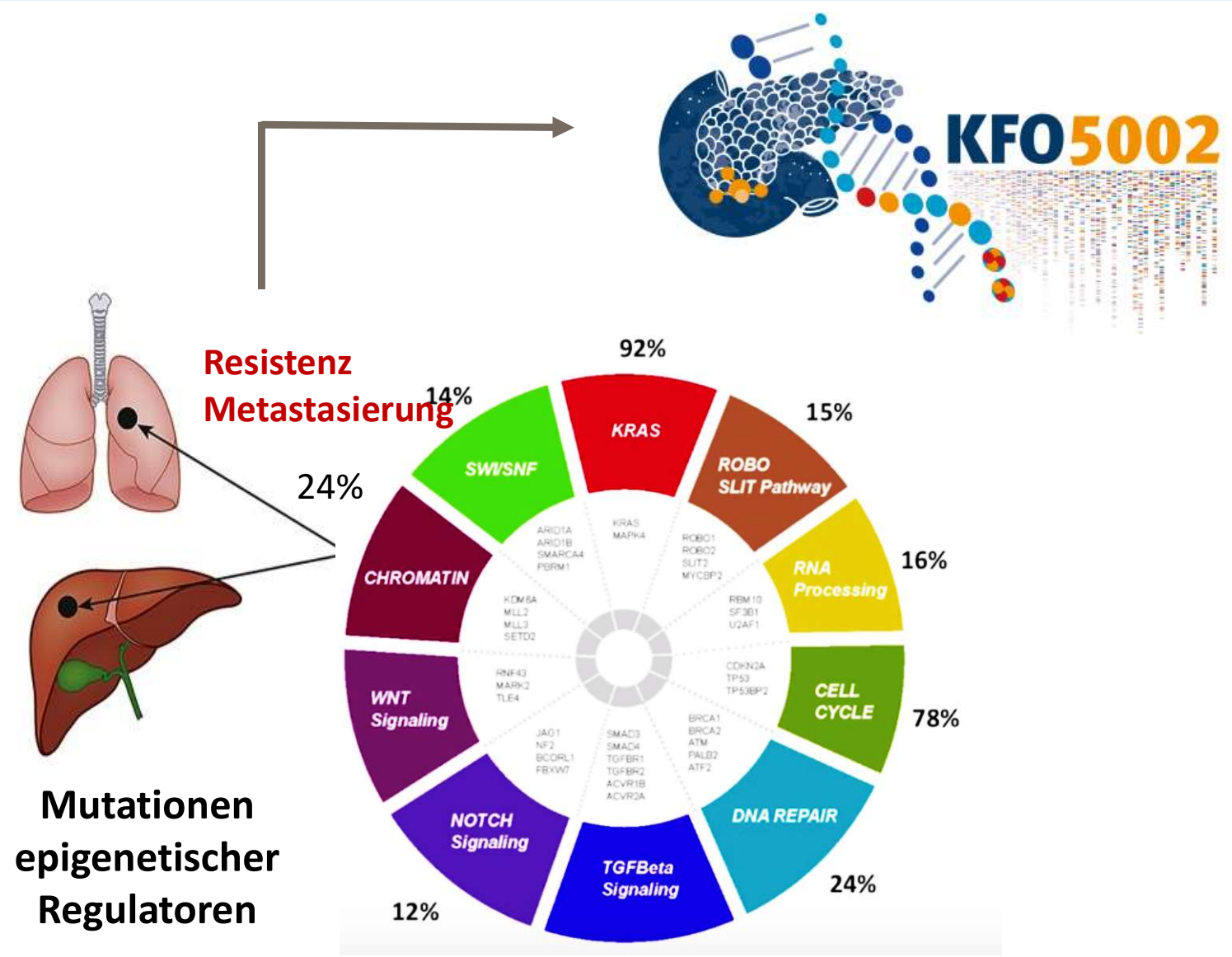
# BRCA Keimbahnmutationen

## S3 Leitlinie Pankreaskarzinom

Bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-1/2 Keimbahnmutation sollte eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt werden.

Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, sollte das Vorliegen einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um Platin-sensible Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Option einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zu klären.

# Genetische Signaturen – Einteilung nach Funktionalität

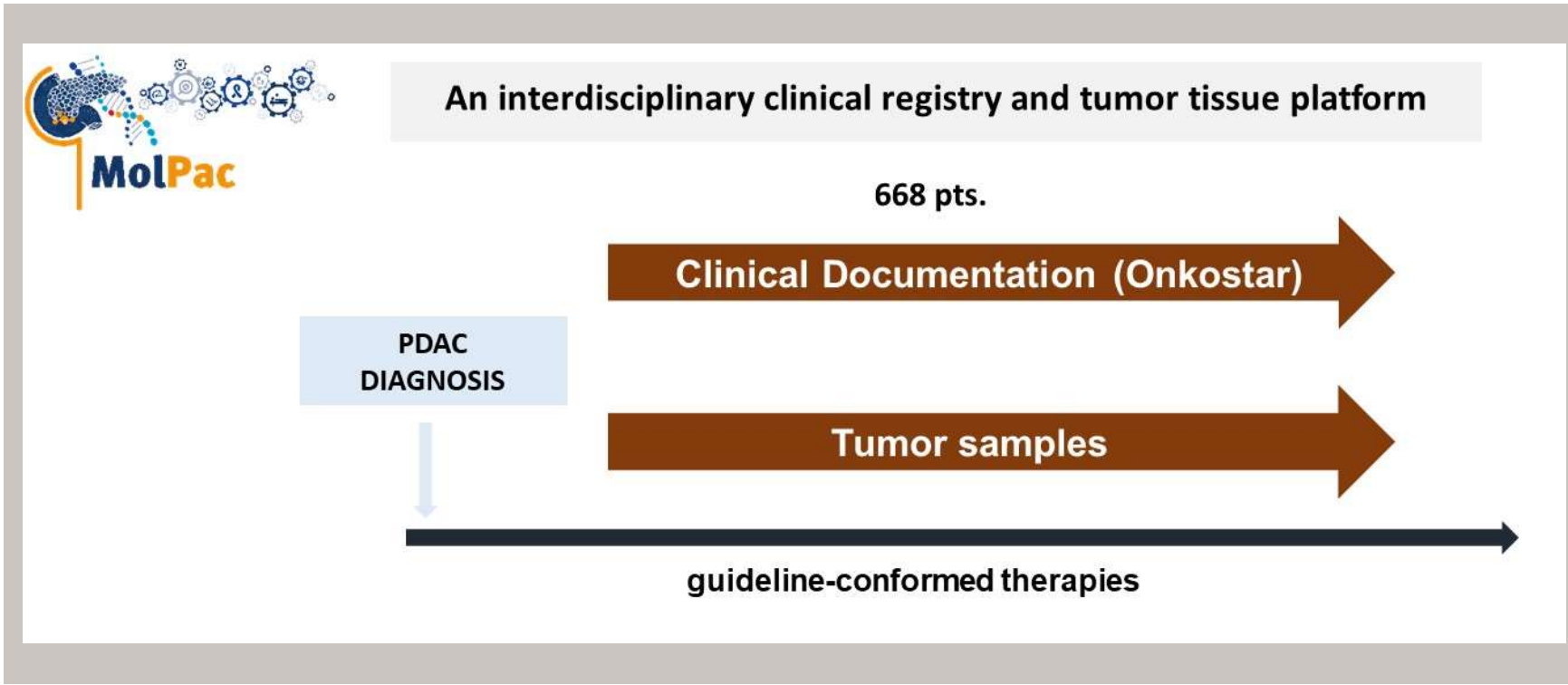


# Genomdynamik beim Pankreaskarzinom

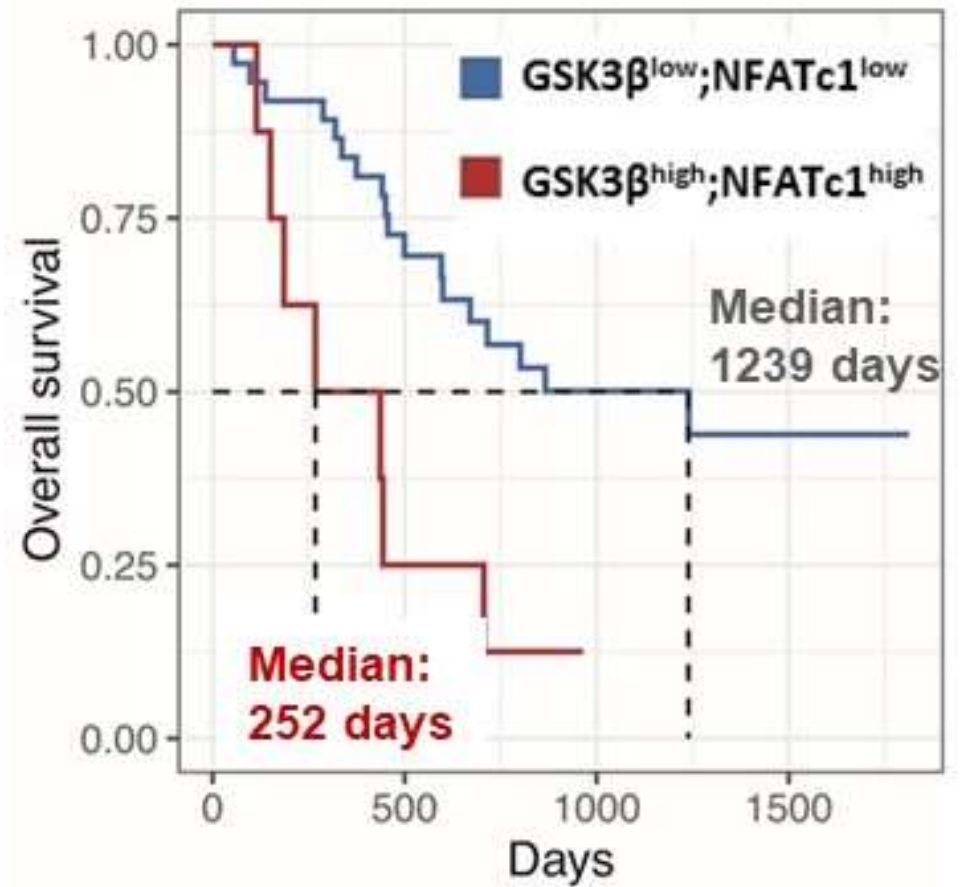
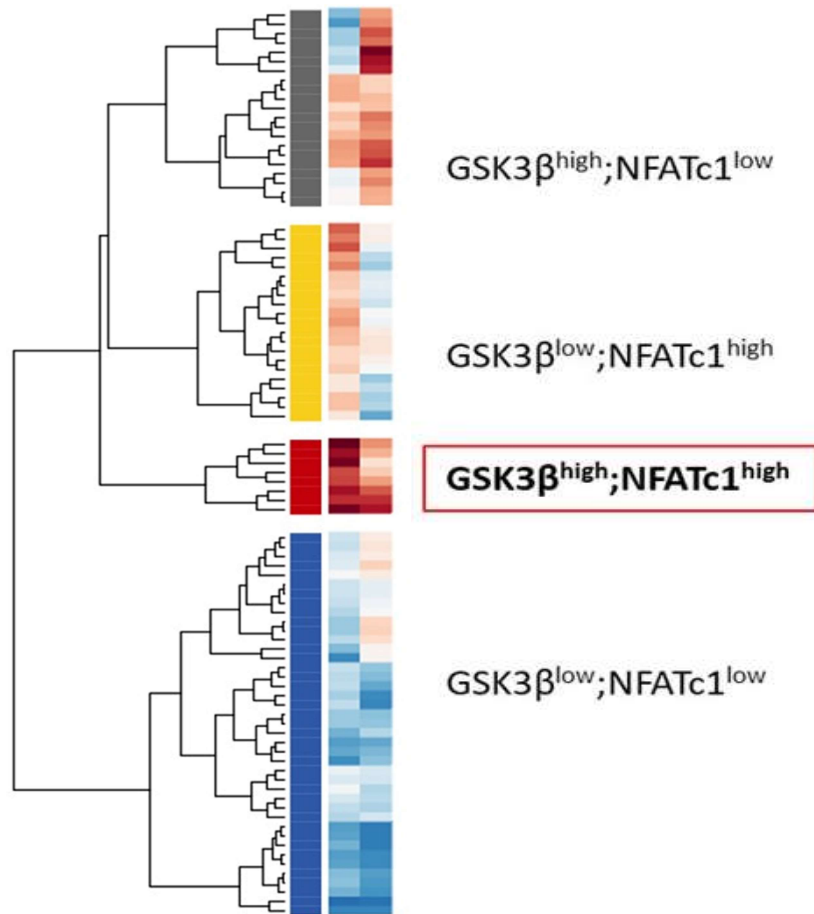
# Initiativen zur Personalisierten Medizin beim Bauchspeicheldrüsenkrebs



# Molekulares Pankreasprogramm



# Molekulares Pankreasprogramm

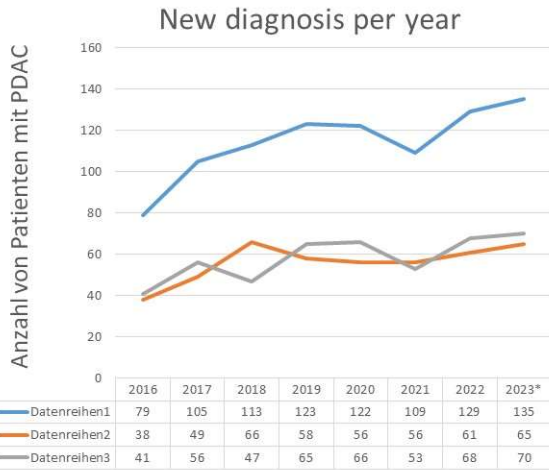




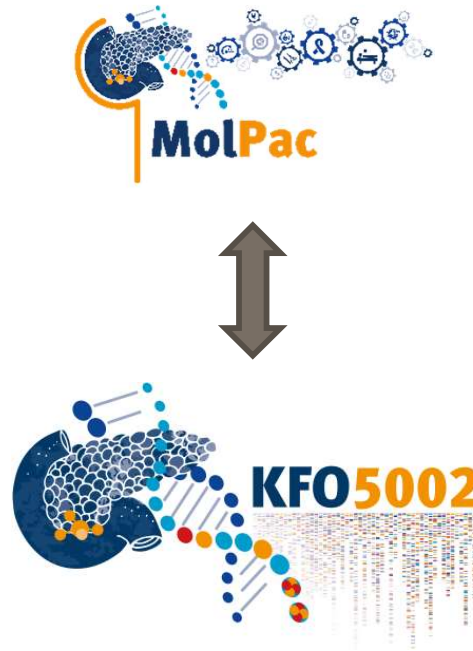
# Strukturelle Einbettung der KFO5002

**NETZWERK  
ONKOLOGISCHE  
SPITZENZENTREN**

## Pankreas Krebszentrum



\* 2023 Hochrechnung basierend auf 01-09/2023



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**  
Studienzentrum

**ECTU**

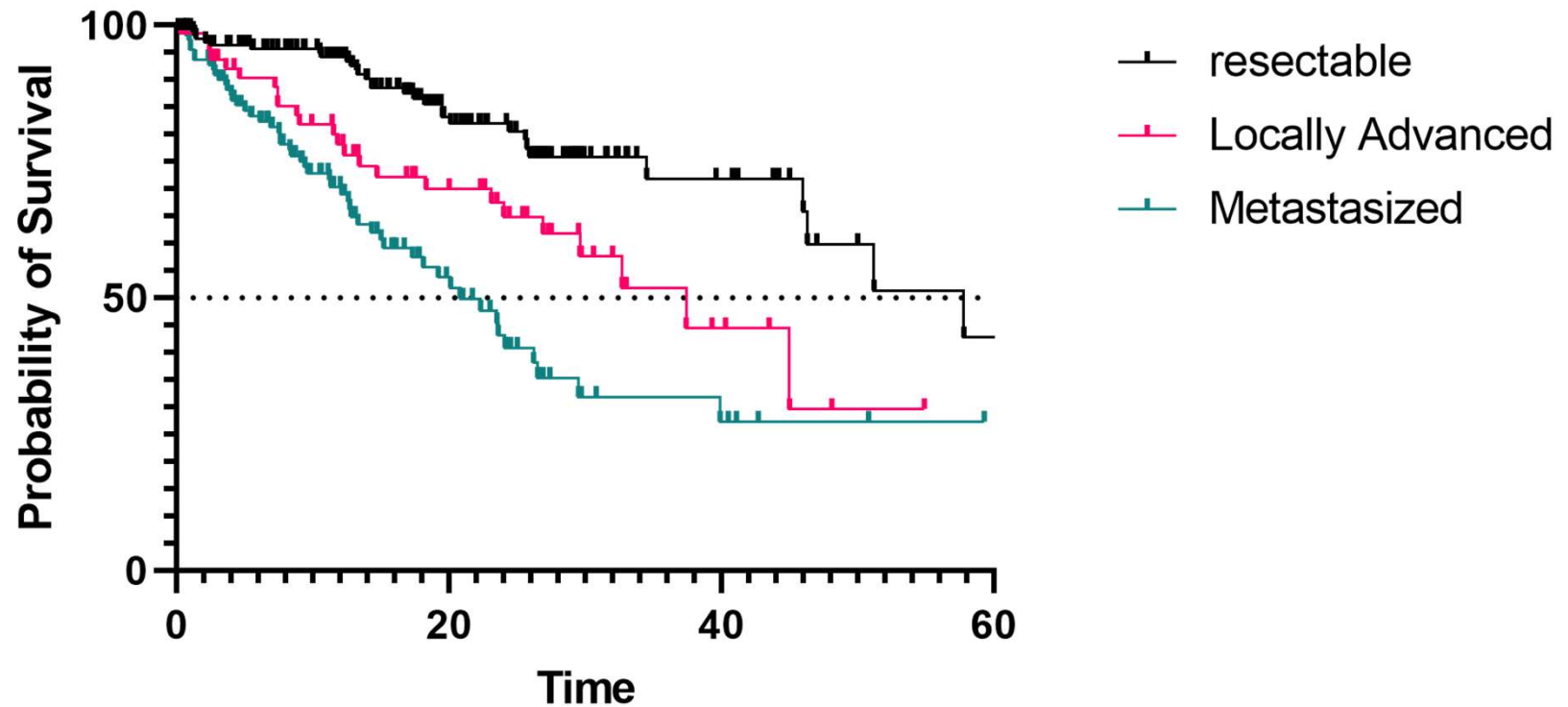
## CLINICAL TRIALS

CONKO-006, NEONAX,  
CONKO-007, SEPION, Saturn3  
METAPANC, zfTPAC-1, zfTPAC-2, TAPISTRY  
....



# MolPAC – molekulares Pankreasprogramm Göttingen

Survival of PDAC Patients in MolPac



	resectable	Locally Advanced	Metastasized
Median survival	57.8	37.4	20.8

Unpublizierte Daten

P value	<0.0001
P value summary	****



# Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist NICHT eine Entität, sondern umfasst **molekular definierte Subgruppen**

## aktuelle Fragen und Herausforderungen

- Welche Subgruppen gibt es ?
- Welche Subgruppen haben klinische Relevanz?
- Gibt es geeignete Biomarker (Blut, Stuhl,...) ?
  
- Welche Subgruppen lassen sich therapeutisch angehen ?
- Monotherapie ?
- Welche Kombination/Sequenz +- Chemotherapie

# NEVER GIVE UP



## Weltpankreas- krebstag

16. November 2023

Beleuchtetes  
Gebäude

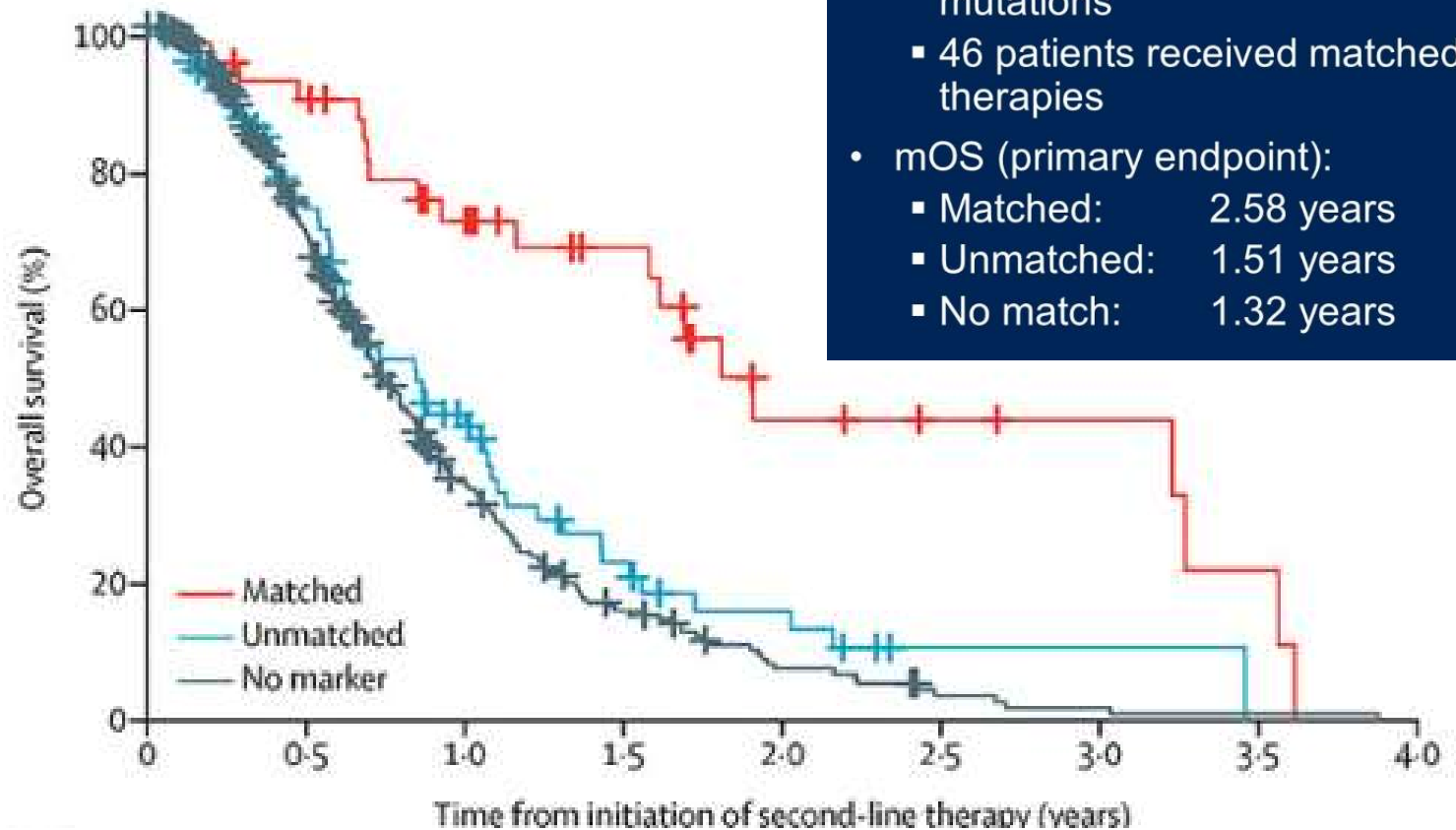




# Hat die Personalisierte Krebsmedizin Potenzial beim Pankreaskrebs?

## Highly Actionable

- *BRCA1/2*
  - *PALB2*
  - *ATM*
  - *CHEK1/2*
  - *FANCA/C*
  - *NTRK1/3*
  - *ALK*
  - *ROS1*
  - *BRAF*
  - *FGFR1/4*
  - *ERBB2*
  - *TOP2A*
  - *CDK4/6*
  - *STK11*
  - *AKT1/2/3*
  - *TSC12*
  - *RET*
- Platinum/PARP inhibitor
- TRK inhibitor
- ALK inhibitor
- ROS inhibitor
- BRAF inhibitor
- FGFR inhibitor
- HER2 inhibitor
- Anthracycline
- CDK inhibitor
- mTOR/AKT inhibitor



- >1000 PDACs screened for actionable mutations by NGS panel sequencing
  - 189 tumors had actionable mutations
  - 46 patients received matched therapies
- mOS (primary endpoint):
  - Matched: 2.58 years
  - Unmatched: 1.51 years
  - No match: 1.32 years

Pishvaian et al. *Lancet Oncol* 2020