



Karcinomy slinivky břišní a podjaterní krajiny

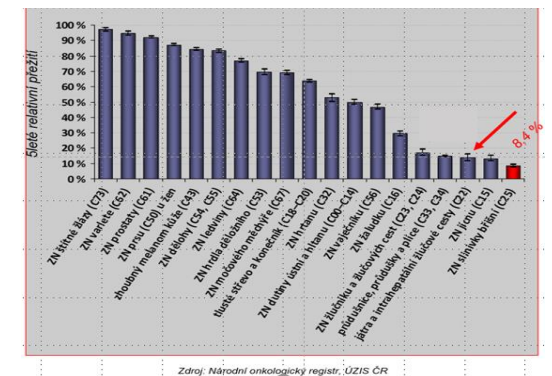
L. Petruželka

Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha

středa 26.1. 2022 16:30 – 16:40

Karcinomy pankreatobiliárního traktu

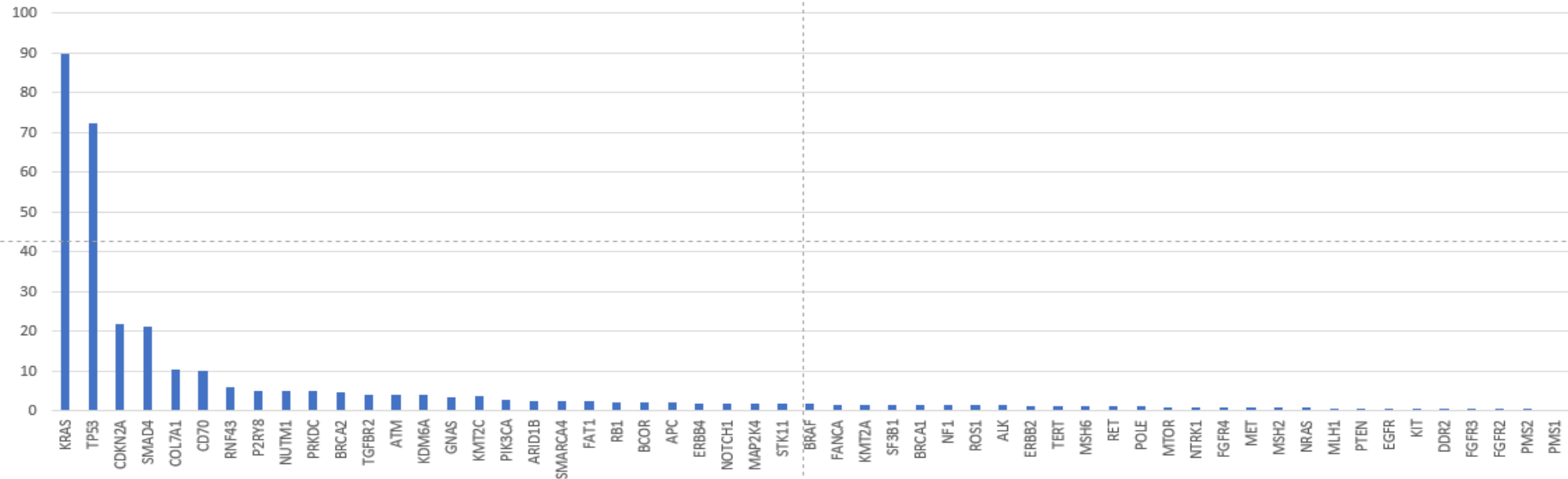
- Ve všech klinických stádiích ve srovnání s ostatními typy zhoubných nádorů patří doba přežití nemocných mezi nejkratší
 - Ca pankreatu 5-OS 9-10% /Biliární ca 5-15%
- Medián doby přežití pacientů, u kterých je nemoc diagnostikována v pokročilém metastatickém stadiu je bez onkologické léčby **3 měsíce**



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

nejdůležitější novinky v dané oblasti aplikovaná genomická medicína

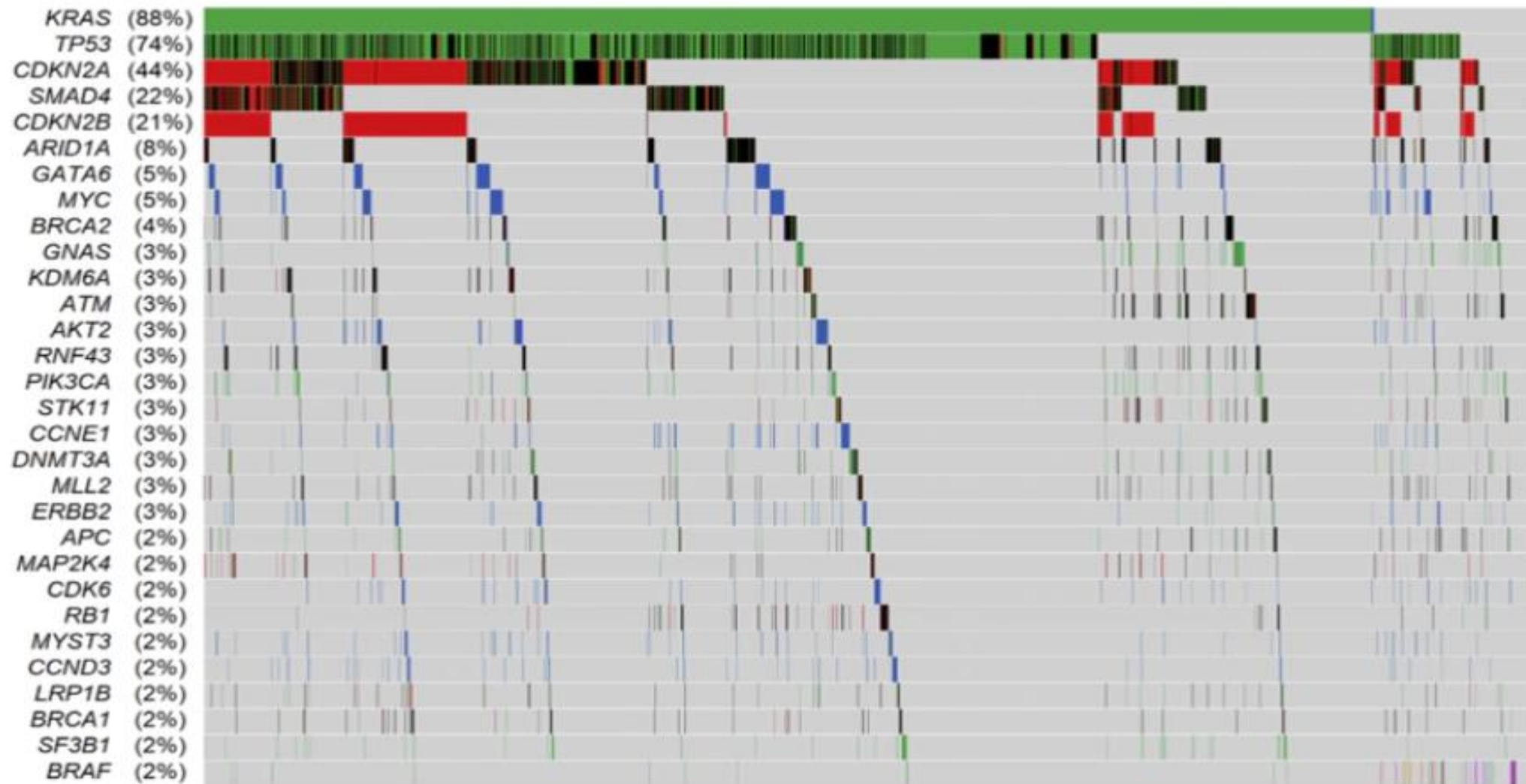
Somatické mutace u karcinomu pankreatu



- Mutace popsány u více než 600 genů
- Frekvence výskytu mutací nad 1 % asi u 40 genů
- Část z nich potenciálně terapeuticky ovlivnitelná

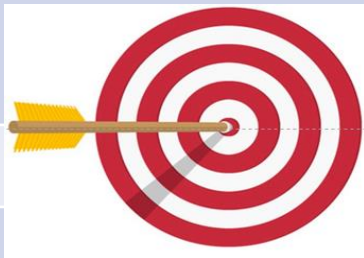
Karcinomy slinivky břišní – výsledky genomické analýzy

≈ 25% nádorů lze odhalit řídicí „targetabilní“ aberace



Terčová biologická léčba karcinomů slinivky břišní - *farmakoterapeuticky ovlivnitelné genové aberace*

gen	typ alterace	prevalence
BRCA 1/2	germinální mutace somatická mutace	1-4% 3%
	MSI-H	1-3%
NTRK	fuze	< 1%
KRAS	mutace G12C	90% 1-4%
PIK3CA	hot spot mutace	3%
BRAF V600E	mutace	3%
MDM2	amplifikace	2%
ERBB2	amplifikace/mutace	1-2%
NRG1	fuze	1%
ALK	fuze	< 1%
RET	fuze	< 1%
ROS	fuze	< 1%



nejvýznamnější klinická(é) studie

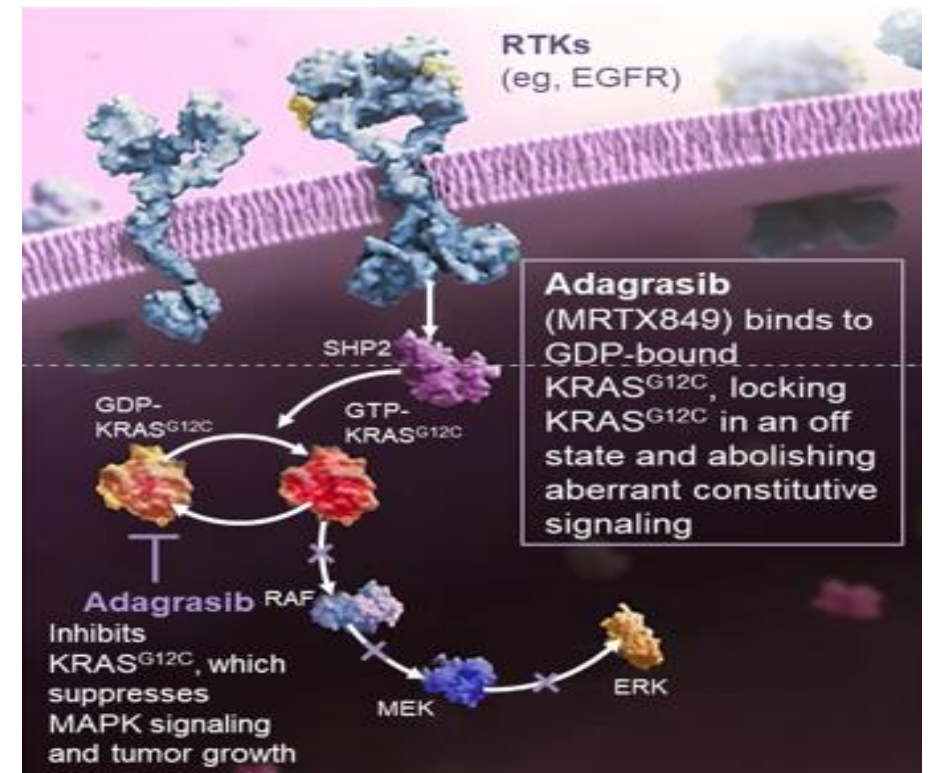
ASCO Gastrointestinal
Cancers Symposium

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 KRAS^{G12C} Mutation

TS Bekaii-Saab¹, AI Spira², R Yaeger³, GL Buchsacher Jr.⁴, AJ McRee⁵, JK Sabari⁶, ML Johnson⁷,
M Barve⁸, N Hafez⁹, K Velastegui¹⁰, JG Christensen¹⁰, T Kheoh¹⁰, H Der-Torossian¹⁰, SM Gadgeel¹¹

Adagrasib (MRTX849) is a Differentiated, Selective Inhibitor of KRAS^{G12C}

KRAS mutations occur in approximately 90% of pancreatic cancer¹; ~2% of these are KRAS^{G12C} mutations²



- Previously reported data demonstrated clinical activity with adagrasib in patients with various KRAS^{G12C}-mutated solid tumors, including NSCLC, CRC and other tumors such as PDAC, ovarian and endometrial cancers, and cholangiocarcinoma¹⁻³
- Here we report preliminary data from a Phase 2 cohort evaluating adagrasib 600 mg BID in patients with previously-treated GI tumors (n=30), excluding CRC, with a focus on PDAC (n=12) and other GI cancers (n=18), with a KRAS^{G12C} mutation

- Adagrasib is a KRAS^{G12C}-selective covalent inhibitor with a long half-life that enables exposure above a target threshold throughout the dosing interval
- Adagrasib monotherapy demonstrated promising clinical activity and 100% disease control in previously treated patients with PDAC and other GI (non-CRC) tumors harboring a KRAS^{G12C} mutation
 - Of the tumor histologies with >5 patients evaluable, response rates for PDAC and biliary tract cancer were 50%
- Adagrasib has now demonstrated responses across multiple tumor types (NSCLC, CRC, PDAC, biliary tract, GEJ, small bowel, ovarian and endometrial cancers)¹⁻³
- Adagrasib monotherapy is well tolerated and has a manageable safety profile
- Further exploration of adagrasib is ongoing in the KRYSTAL-1 trial (NCT03785249), and a newly initiated early access program (NCT05162443) is available to this patient population

TIMELINE FOR NEW AGENTS IN CCA

Pre-2010	No SOC
2010	Gemcitabine and cisplatin improves survival compared with single agent gemcitabine
2010-2018	No drug or drug combination is better than Gemcitabine and cisplatin 1L
2018	Gem/cis + S1 superior to Gem/cis in Asian patients
2019	FOLFOX superior to ASC
2020	Pemigatinib FDA approved
2021	Infigratinib FDA approved Ivosidenib FDA approved
2021	NalIRI superior to 5FU (phase 2) Dabrafenib + Trametinib (BRAF V600E) Trastuzumab + Pertuzumab (Her2/neu)
2021-2	Futibatinib, Derazantinib pivotal, Gem/cis + nab paclitaxel studies competed.
2022	TOPAZ-1 study presented GI ASCO

A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer: TOPAZ-1

Do-Youn Oh,¹ Aiwu Ruth He,² Shukui Qin,³ Li-Tzong Chen,⁴ Takuji Okusaka,⁵ Arndt Vogel,⁶ Jin Won Kim,⁷ Thatthan Suksombooncharoen,⁸ Myung Ah Lee,⁹ Masayuki Kitano,¹⁰ Howard Burris,¹¹ Mohamed Bouattour,¹² Suebpong Tanasanvimon,¹³ Renata Zaucha,¹⁴ Antonio Avallone,¹⁵ Juan Cundom,¹⁶ Nana Rokutanda,¹⁷ Julia Xiong,¹⁷ Gordon Cohen,¹⁷ Juan W. Valle¹⁸

TOPAZ-1 is a double-blind, multicenter, global, Phase 3 study

Key eligibility

- Locally advanced or metastatic BTC (ICC, ECC, GBC)
- Previously untreated if unresectable or metastatic at initial diagnosis
- Recurrent disease >6 months after curative surgery or adjuvant therapy
- ECOG PS 0 or 1

Stratification factors

- Disease status
 - (initially unresectable versus recurrent)
- Primary tumor location
 - (ICC versus ECC versus GBC)

R (1:1)
N=685

Durvalumab 1500 mg Q3W
+ GemCis (up to 8 cycles)

Durvalumab 1500 mg
Q4W until PD

Placebo Q3W
+ GemCis (up to 8 cycles)

Placebo
Q4W until PD

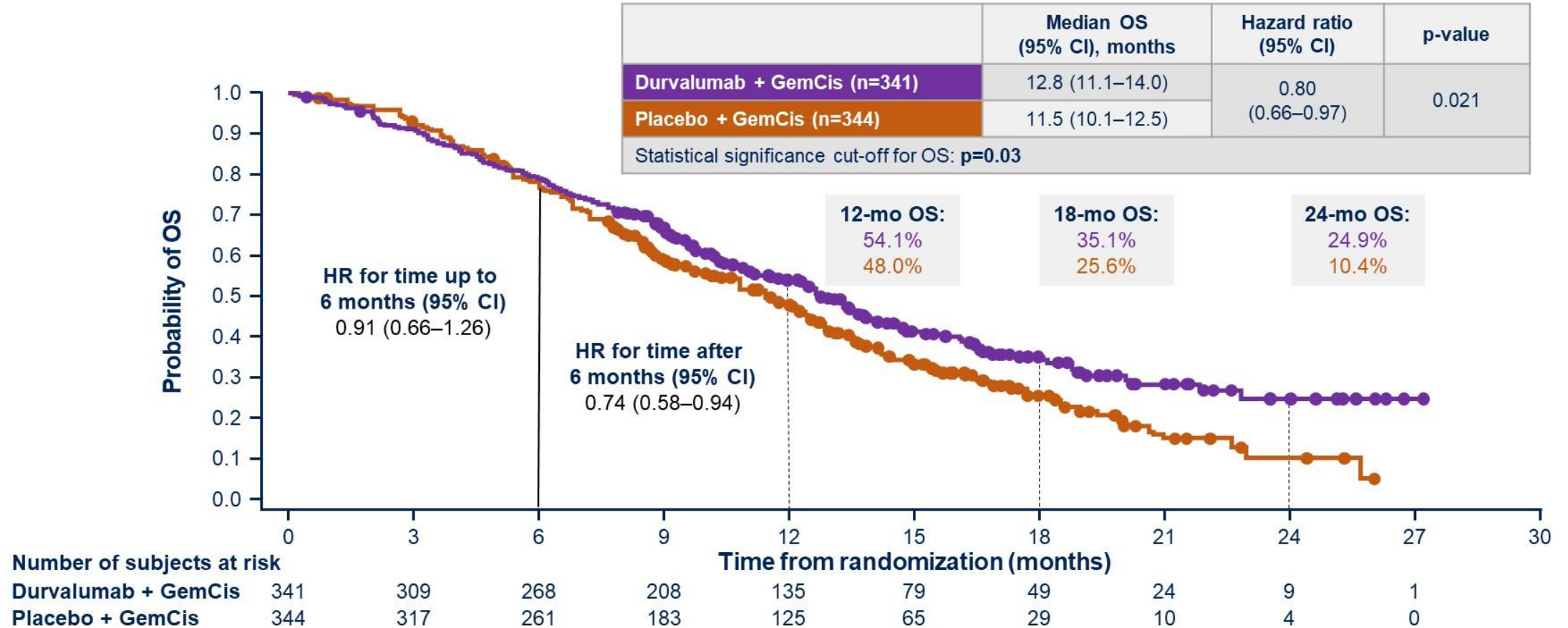
Primary objective

- Overall survival

Secondary objectives

- Progression-free survival
- Objective response rate
- Duration of response
- Efficacy by PD-L1 status
- Safety

Primary endpoint: OS



Median duration of follow-up (95% CI) was 16.8 (14.8–17.7) months with durvalumab + GemCis and 15.9 (14.9–16.9) months with placebo + GemCis. CI, confidence interval; GemCis, gemcitabine and cisplatin; HR, hazard ratio; mo, month; OS, overall survival.

Conclusions

- TOPAZ-1 is the first global Phase 3 study to report positive results testing immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced BTC
 - TOPAZ-1 met its primary endpoint at the prespecified interim analysis: durvalumab plus GemCis demonstrated statistically significant and clinically meaningful prolonged overall survival compared with placebo plus GemCis
 - Durvalumab did not add additional toxicity to that observed with GemCis, and no new safety signals were identified from the known safety profiles of each individual treatment
 - Durvalumab plus GemCis is an effective first-line therapy, and could become a new standard of care, for patients with advanced BTC
-

BTC, biliary tract cancer; GemCis, gemcitabine and cisplatin.

Karcinomy pankreatobiliárního traktu → praktická doporučení

- Testování potenciálně targetabilních somatických genových aberací (NGS DNA a RNA) , a mikrosatelitové instability/mismatch repair deficiency je doporučeno pro pacienty s lokálně pokročilými a metastazujícími karcinomy pankreatobiliárního traktu, u kterých je plánována protinádorová léčba
- Molekulární testování nutné provést co nejdříve
 - selektivní léčba → zlepšení léčebných výsledků u správně selektovaných podskupin
- Testování zárodečných mutací je doporučeno u všech pacientů s diagnózou karcinomu pankreatu ve všech klinických stadiích
 - pacienti BRCA1/2 zárodečnou mutací by měli být chemoterapií na bazi platiny s udržovací léčbou olaparibem

- Děkuji za pozornost

A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer: TOPAZ-1

Do-Youn Oh,¹ Aiwu Ruth He,² Shukui Qin,³ Li-Tzong Chen,⁴ Takuji Okusaka,⁵ Arndt Vogel,⁶ Jin Won Kim,⁷ Thatthan Suksombooncharoen,⁸ Myung Ah Lee,⁹ Masayuki Kitano,¹⁰ Howard Burris,¹¹ Mohamed Bouattour,¹² Suebpong Tanasanvimon,¹³ Renata Zaucha,¹⁴ Antonio Avallone,¹⁵ Juan Cundom,¹⁶ Nana Rokutanda,¹⁷ Julia Xiong,¹⁷ Gordon Cohen,¹⁷ Juan W. Valle¹⁸

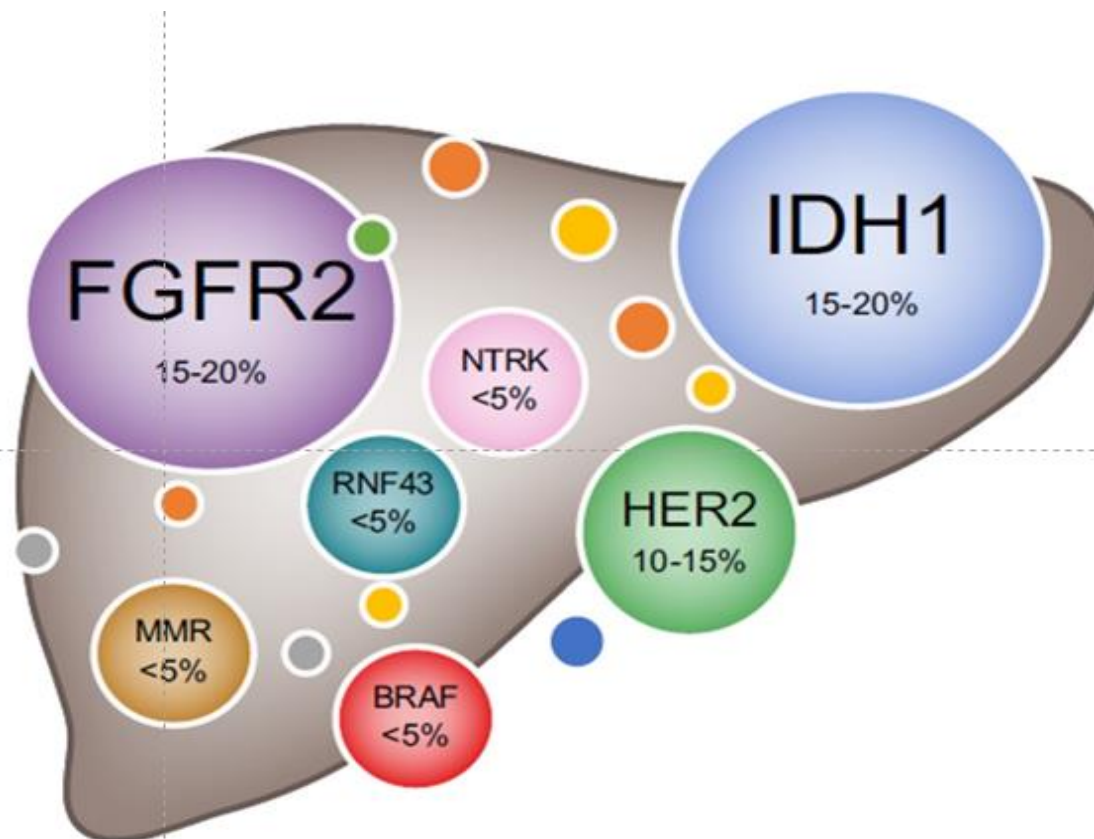
- Děkuji za pozornost

Léčba karcinomu pankreatu příští generace

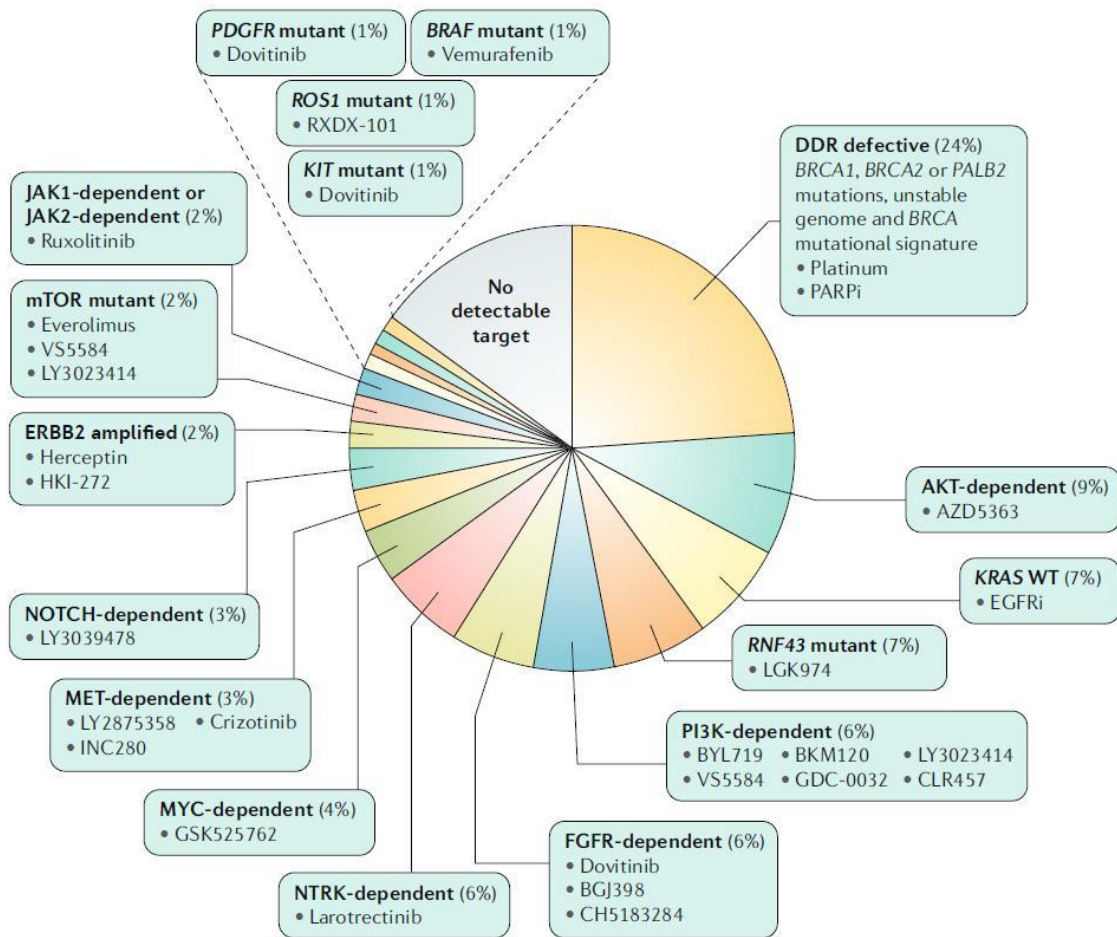
- Molekulární testování (nejlépe NGS) nutné provést co nejdříve
 - selektivní léčba → zlepšení léčebných výsledků u správně selektovaných podskupin
- Klinicky využitelné prediktory
 - DDR deficit – predikce účinnosti léčby platinovým derivátem
 - neplatinový dublet při DDR deficitu → nesprávná cesta u fit pacienta pro CT na bazi platiny
 - BRCA mutace – predikce účinnosti olaparibu jako následné udržovací léčby
 - nepodání PARP inhibitoru (olaparib) → nesprávná cesta pro pacienta s efektem CT na bazi platiny
 - MSI-H status – predikce účinnosti imunoterapie (ICI)
 - nepodání ICI při identifikaci MSI-H nádoru → nesprávná cesta snižující šanci na významné ↑ OS

Precizní medicína v léčbě biliárních karcinomů

- **BTC-specific**
 - IDH-1 mutations
 - FGFR2 fusions
 - Other: BRAF, Her-2
- **Disease-agnostic**
 - NTRK fusions
 - MMR-deficiency



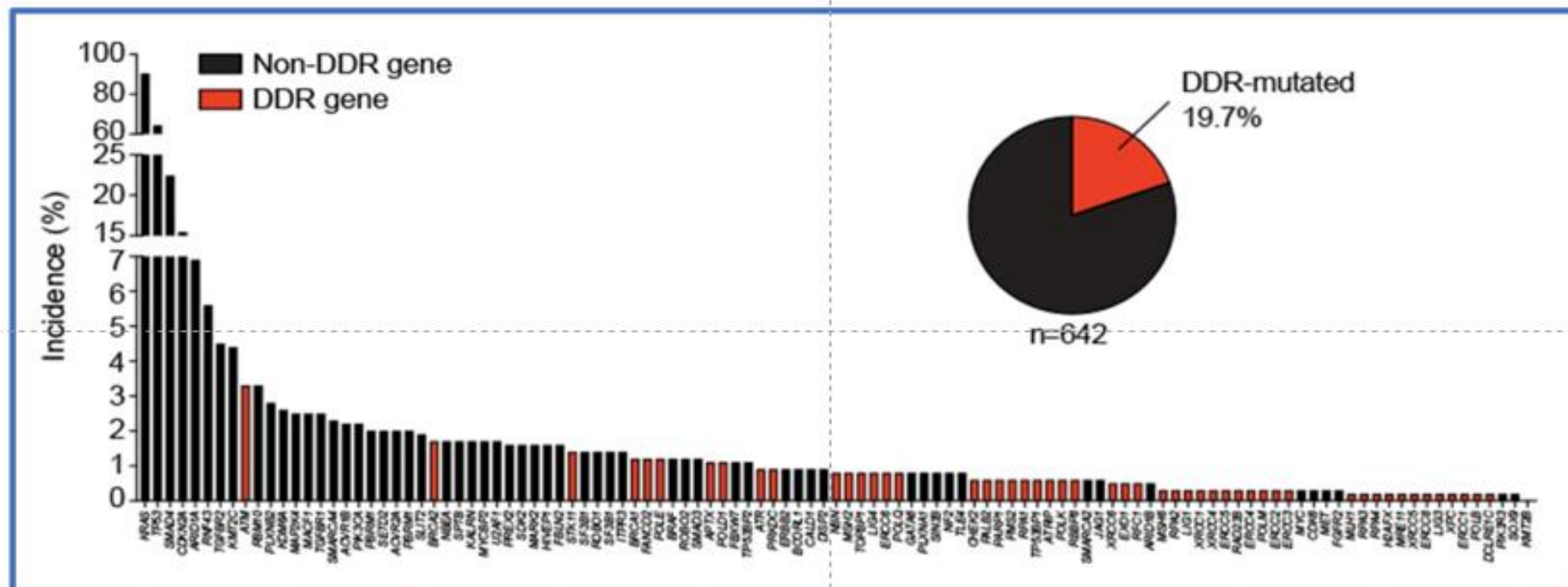
Potenciálně terapeuticky ovlivnitelné aberace



Prediktivní testování:

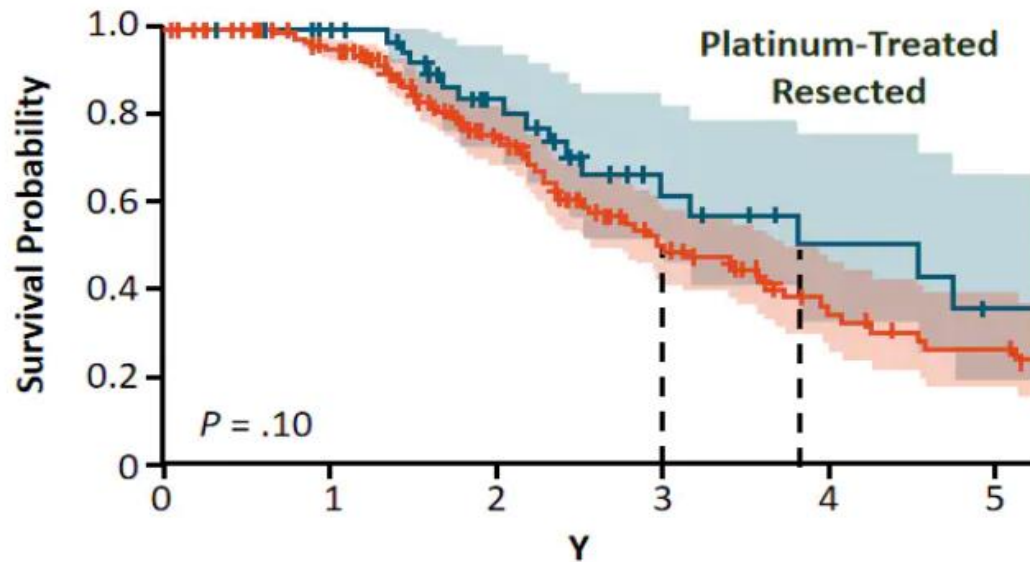
- Hodnocení somatických aberací metodou NGS
 - BRCA1, BRCA2 (7,5 %) ...
- Hodnocení mikrosatelitové instability (1-2 % nádorů)
- Stanovení TMB – asi 7 % TMB-H
- HER2 amplifikace (asi 2 %)
- Hodnocení somatických aberací léčebně ovlivnitelných u všech solidních nádorů
 - NTRK, FGFR, MET... (< 1 %)

Výskyt DDR u karcinomů pankretu

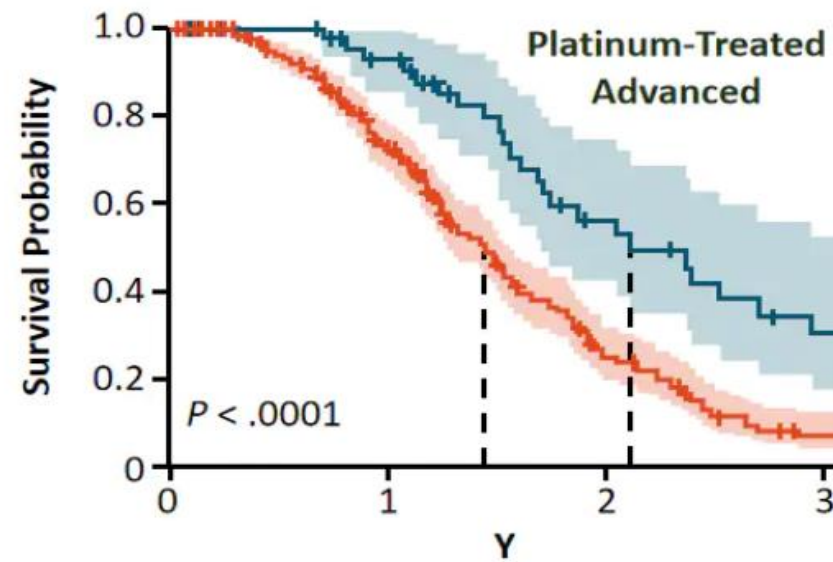


Perkhofer L, Gout J, Roger E, et al DNA damage repair as a target in pancreatic cancer: state-of-the-art and future perspectives. Gut 2021;70:606-617.

DDR deficit: prediktor pro upřednostnění léčby platinovým derivátem → prodloužení OS



DDR Status	n	mOS, Y
Deficient	49	4.35
Proficient	220	3.0



DDR Status	n	mOS, Y
Deficient	54	2.37
Proficient	258	1.45

DDR mutace (*DNA damage response and repair*) detekovatelné u 17-25% karcinomů slinivky břišní

- Homologous recombination DNA damage response and repair (HR-DDR) mutations
- *BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, ATRX, RAD51*, and others

Gene	n, % (N = 616)
ATM	28 (4.5)
BRCA2	18 (2.9)
SMARC4	10 (1.6)
BAP1	8 (1.3)
BRCA1	8 (1.3)
BRIP1	6 (1.0)
PALB2	5 (0.8)
CHEK2	4 (0.6)
FANCA	4 (0.6)
FANCC	3 (0.5)
RAD50	3 (0.5)
STAG2	2 (0.3)
BARD1	1 (0.2)
CHEK1	1 (0.2)
FANCG	1 (0.2)

Know Your Tumor® (KYT) Dataset

- 16.5% HR-DDR

Caris Database Review

- 16.9% HR-DDR

Pishvaian, et al, Clinical Cancer Research, 2018; Heeke, et al, JCO Precision Oncology, 2018; Aguirre, et al, Cancer Discovery, 2018; Witkiewicz, et al, Nat Commun, 2015; Lowery, et al, Clinical Cancer Research, 2017; Waddell, et al, Nature, 2015; Bailey, et al, Nature, 2016; Biankin, et al, Nature, 2012; Collisson, et al, Nat Med, 2011

Pancreas Gene	% (N = 833)
ATM	3.60%
BRCA2	3.33%
BRCA1	1.41%
PALB2	1.20%
CHEK2	0.60%
BAP1	0.48%
BRIP1	0.48%
NBN	0.12%
WRN	0.12%
ATRX	0%
BLM	0%
FANCC	0%
MRE11A	0%
RAD50	0%
ARID1A	5.54%

virtuální budoucnost genomicky řízené léčby

Therapeutic target	Treatment	Study phase
<i>BRCA</i> , HRD	PARPi, platinum	Phase I-III
MMRd	Immunotherapy ^a	Phase I, II
HER2/HER3	Zenocutuzumab	Phase I, II
CDK4/6	Palbociclib, PD-0332991	Phase I
ALK	Ceritinib	Phase I
ERK1/2	Ulixertinib, KO-947	Phase I
TRK/ROS1	Entrectinib, Larotrectinib	Phase II
KRASG12C	AMG 510	Phase I
Metabolism	Devimistat, hydroxychloroquine	Phase I-III
TME	PEGPH20, VCN-01, FAK/BTK inhibitors, ATRA	Phase I-III
BRAF	MAPK signalling inhibitors	
ATM	ATM inhibitors	
ATR	ATR inhibitors	
STK11	mTOR inhibitors	
FGFR	FGFR inhibitors	
Replication stress	ATR, WEE1 inhibitors	

Bariery implementace precizní mediciny v léčbě karcinomů slinivky břišní

odběrová biopsie	technologie	organizace	inovativní léčba
Složitá anatomická lokalizace	NGS DNA a RNA <ul style="list-style-type: none"> panely, WES,WGS 	Rozdílné načasování molekulárních vyšetření <ul style="list-style-type: none"> při primární dg při selhání léčby 	Identifikace terčových struktur a inovativní indikace
Limitované množství nádorové tkáně <ul style="list-style-type: none"> nízká celularita abundantní stroma intratumorální heterogenita 	Interpretace molekulárních dat <ul style="list-style-type: none"> Nefunkční molekulární týmy Propojení molekulárních informací a klinických dat	Úhradové podmínky Nedostačující edukační aktivity	Nedostatek klinických studií Inovativního typu
Etické problémy opakovaných biopsií		Minimální informovanost pacientů o principech precizní mediciny	

Léčba karcinomu pankreatu příští generace

Shrnutí

- ***Důvody nastartování inovativní léčby:***

- standardní léčba = nejhorší výsledky ze všech solidních nádorů
- minimálně u 25% pacientů je možné identifikovat terčové struktury zasažitelné inovativní cílenou léčbou
- molekulární cílená léčba karcinomů slinivky břišní cesta ke zlepšení léčebných výsledků
- nutnost změny vnímání genomicky řízené léčby

- ***Bariery nastartování inovativní léčby:***

- často agresivní průběh onemocnění neumožňující zahájení léčby
- pouze u 5% pacientů je možné v klinické praxi podat inovativní léčbu
- logistické problémy genomicky řízené léčby
 - nízká prevalence většiny aberací neumožňuje klinické studie “staršího“ typu
 - chybí nová koncepce - individualizace úhrady

Genomické testování v klinické praxi

Indikační klíč

Consider when determining utility of frontline-targeted therapies

Order MSI/MMR testing

Patients are typically symptomatic = can treat symptoms with chemotherapy

Make management decisions based on testing results

Masivně paralelní sekvenování (NGS)

ABL1	EMSY	EML4	FGFR2	CHEK1	MAP3K1	NPM1	RAD50	SUFU
ABL2	CCDC6	EPHA3	FGFR3	CHEK2	MAPK1	NRAS	RAD51	SYK
AKT1	CCND1	EPHA5	FGFR4	IDH1	MAPK3	NTRK1	RAF1	TAF1
AKT2	CCND2	EPHA7	FH	IDH2	MCL1	NTRK2	RARA	TBX3
AKT3	CCND3	EPHB1	FOXL2	IGF1R	MDM2	NTRK3	RB1	TERT p.
ALK	CCNE1	ERBB2	FOXP1	IGF2	MDM4	PAK3	RET	TET2
APC	PDL1	ERBB3	GATA1	IKZF1	MED12	PALB2	RICTOR	TGFBR2
AR	CD79A	ERBB4	GATA2	IRF2	MEN1	PAX5	RIT1	TOP1
ARAF	CD79B	ERCC3	GATA3	IRF4	MET	PDGFRA	ROS1	TOP2A
ARID1A	CDH1	ERG	GATA4	IRS2	MITF	PDGFRB	RUNX1	TP53
ARID1B	CDK12	ESR1	GATA6	JAK1	MLH1	PDK1	RUNX1T1	TPM3
ARID2	CDK4	ESR2	GNA11	JAK2	MLH3	PIK3C2B	SDHA	TSC1
ATM	CDK6	EZH2	GNA13	JAK3	MPL	PIK3CA	SDHB	TSC2
ATR	CDK8	FAM175A	GNAQ	JUN	MRE11A	PIK3CB	SDHC	U2AF1
ATRX	CDKN1A	FAM46C	GNAS	KAT6A	MSH2	PIK3CG	SDHD	UGT1A1
AURKA	CDKN1B	FANCA	GRB2	KDM5A	MSH6	PIK3R1	SF3B1	VEGFA
AURKB	CDKN2A	FANCC	GRIN2A	KDM5C	mTOR	PIK3R2	SMAD2	VHL
B2M	CDKN2B	FANCD2	GRM3	KDM6A	MUTYH	PMS2	SMAD3	WISP3
BAP1	CDKN2C	FANCE	GSK3B	KDR	MYC	POLD1	SMAD4	WT1
BARD1	CLTC	FANCF	H3F3A	KEAP1	MYCL1	POLE	SMARCA4	XPO1
BCL2	CREBBP	FANCG	H3F3B	KIF5B	MYCN	POLQ	SMARCB1	ZBTB2
BCL2L1	CTNNA1	FANCL	H3F3C	KIT	NACC2	POT1	SMO	ZNF217
BCL2L2	CTNNB1	FBXW7	HDAC2	KMT2A	NBN	PPM1D	SOX10	ZNF703
BCL6	CYP19A1	FGF10	HGF	KMT2C	NCOA4	PPP2R1A	SOX2	
BLM	DAXX	FGF14	HIST1H3B	KMT2D	NF1	PPP6C	SOX9	
BRAF	DDR2	FGF19	HMGA2	KRAS	NF2	PRKAR1A	SPEN	
BRCA1	DICER1	FGF23	HNF1A	LYN	NFKBIA	PRKCI	SPTA1	
BRCA2	DNMT3A	FGF3	HNF1B	LZTR1	NKX2-1	PRKDC	SRC	
BRD4	DPYD	FGF4	HRAS	MAP2K1	NOTCH1	PTEN	STAT3	
BRIP1	EGFR	FGF6	CHD2	MAP2K2	NOTCH2	PTCH1	STAT4	
BTK	ELK1	FGFR1	CHD4	MAP2K4	NOTCH3	QKI	STK11	

- **Aktuálně nejčastěji používaný panel:**

- 271 genů

- 1016 kbp

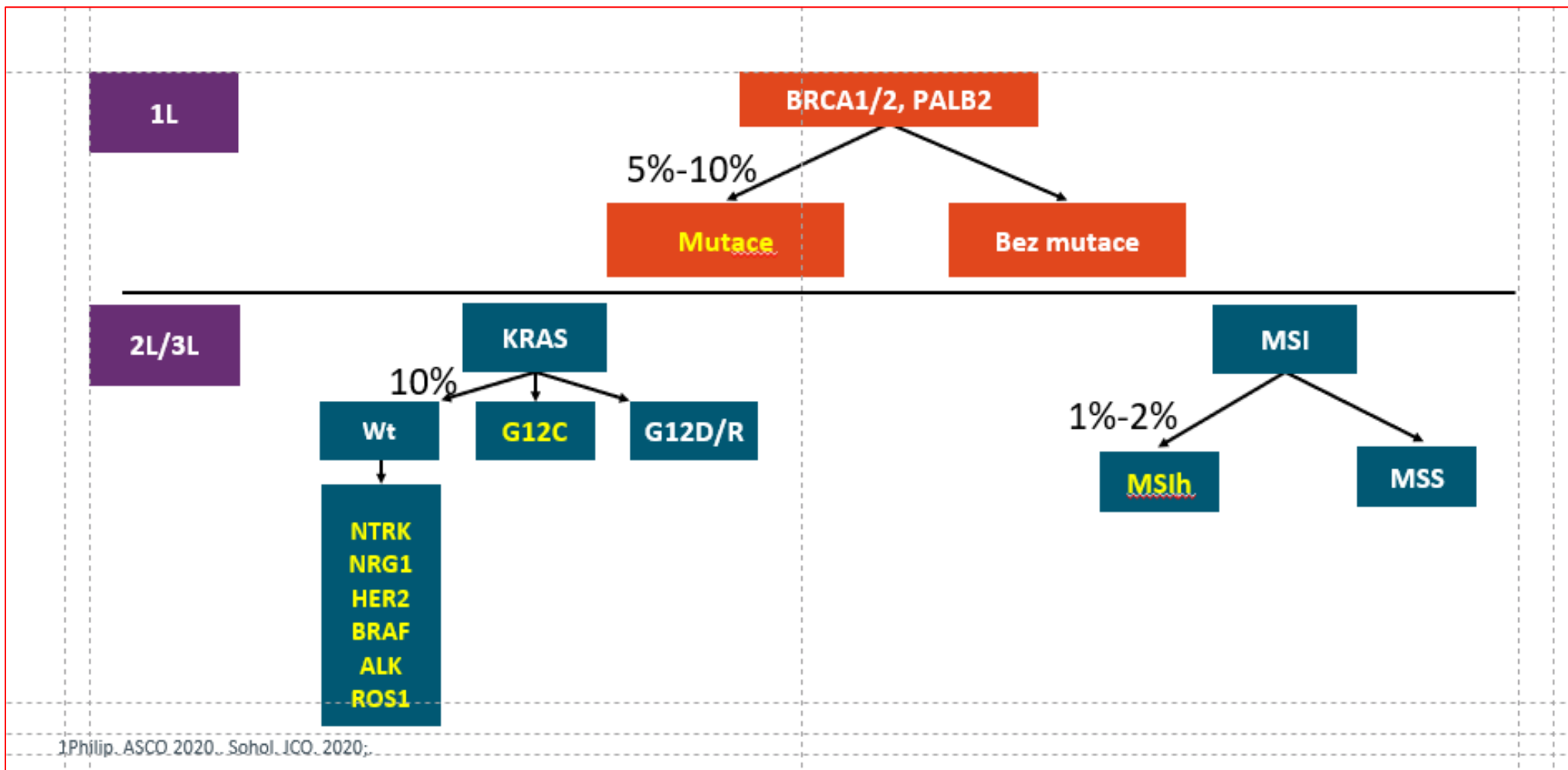
- **Mutační load (TMB)**

- **Mikrosatelitová instabilita**

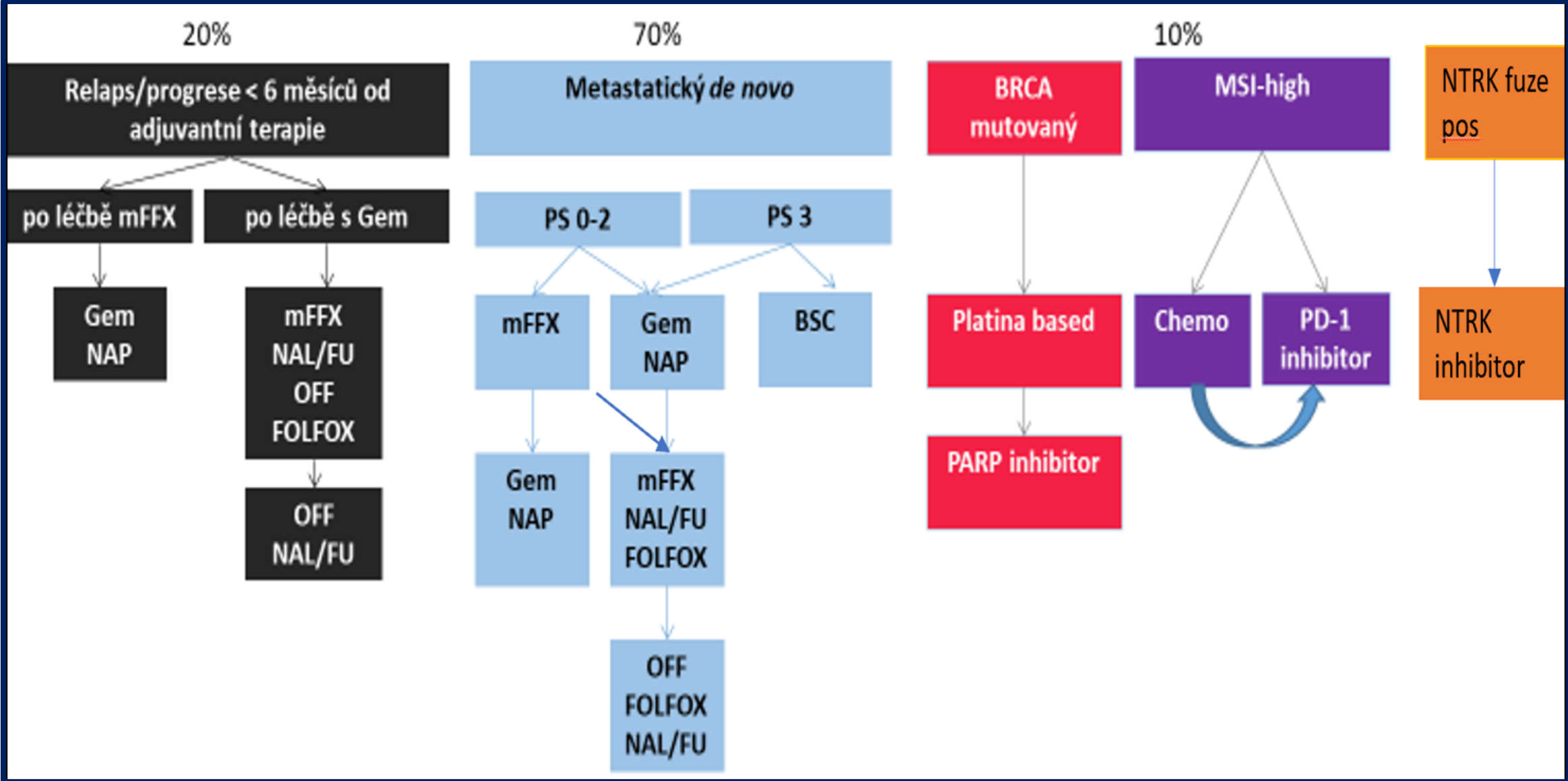
Genomicky řízená léčba v klinické praxi - současnost

<u>Subtyp</u>			<u>Potenciální terapie</u>
<u>Imunogenní</u>	MSI/MMR <u>defekty</u>	1-2%	Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce
DNA poškození (defektní DNA opravy)	<i>BRCA1/2, PALB2, ATM, CHEK2</i> <u>mutace</u>	5-10%	Platinum deriváty, PARP <u>inhibitory</u>
<u>vzácné genetické abnormality</u>	<i>NTRK</i> <u>fuze</u>	<1%	TRK inhibitory entrectinib, larotrectinib
	<i>NRG1</i> <u>fuze</u>		<u>Selektivní inhibitory</u>

Karcinomy pankreatu – klinicky „targetabilní“ aberace možnosti cílené terčové léčby podle léčebných linií



Karcinom slinivky břišní – inovativní algoritmus léčby pokročilého onemocnění



Karcinomy slinivky břišní doporučení

Praktická

- Germline mutation testing is recommended for all patients diagnosed with pancreatic cancer, regardless of stage, and patients with BRCA1/2 germline mutations should be treated with platinum-based chemotherapy and considered for maintenance olaparib therapy as a standard treatment or for clinical trials of agents targeting DNA damage repair pathways.

Karcinomy slinivky břišní doporučení

Praktická

- Testing for actionable somatic genetic aberrations, including fusions and mutations, and for microsatellite instability/mismatch repair deficiency is recommended for patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who are candidates for anticancer therapy.

Karcinomy slinivky břišní

Praktická doporučení

- Eight percent to 10% of patients with pancreatic cancer have KRAS wild-type tumors, and this cohort is enriched for patients with other actionable driver mutations or fusions.

Karcinomy slinivky břišní doporučení

Praktická

- One percent to 3% of patients with pancreatic cancer have KRAS G12C–mutated tumors, and these patients should be identified and highly considered for clinical trials of KRAS G12C inhibitor–based combination therapies.

Závěr

Cesty ke zlepšení výsledků léčby pankreatobiliárních nádorů

– Funkční mezioborová spolupráce

- funkční „tumor board“
- funkční „molekulární board“

– Komplexní léčba

- propojení všech léčebných modalit

– Precizní personalizovaná medicína

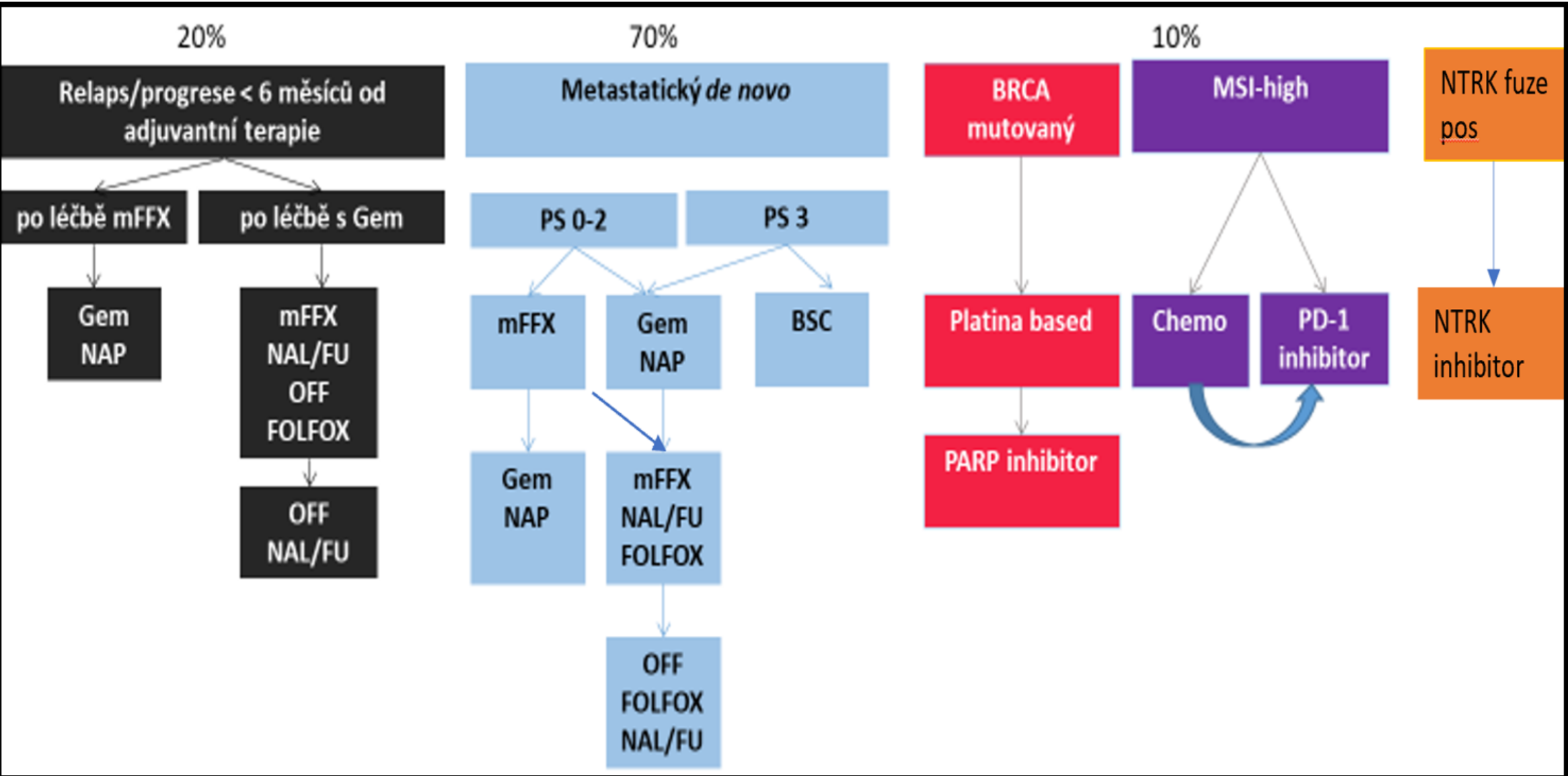
- Klinické využití celého spektra biomarkerů
- Individualizace léčby

Clinical relevance of PC molecular subtyping

- zaloha

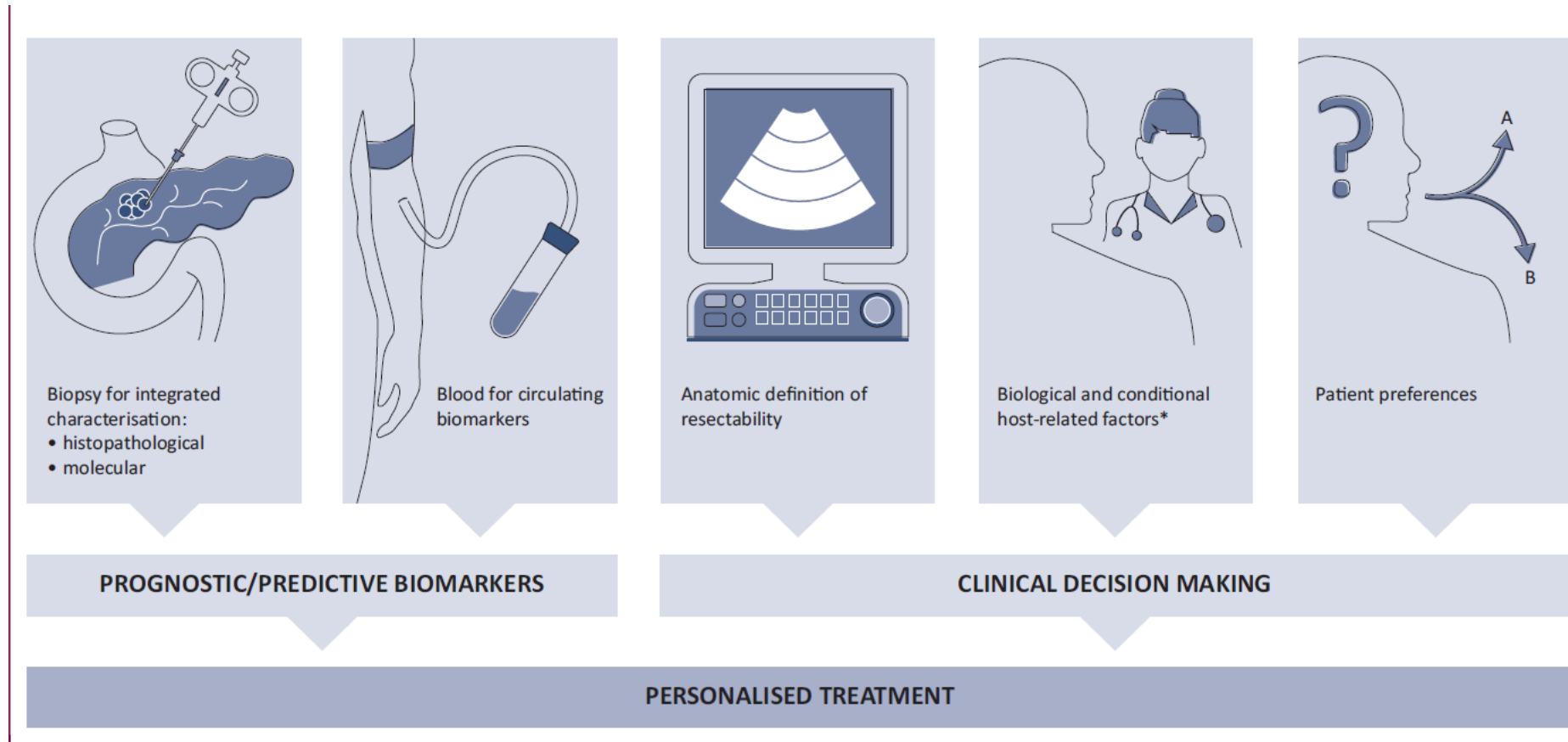
Precizní medicína se stává klinickou realitou

Karcinom slinivky břišní – inovativní algoritmus léčby



Ideal integration of clinical and biological information for personalised treatment of non-metastatic pancreatic cancer. The integration of clinical and pathological features with molecular data from biopsy specimens and blood tests should be used to investigate and validate prognostic/predictive models for personalised treatment selection.

*Serum CA 19-9 of >500 IU/ml, positive regional lymph node metastases, performance status of two or more, comorbidities.



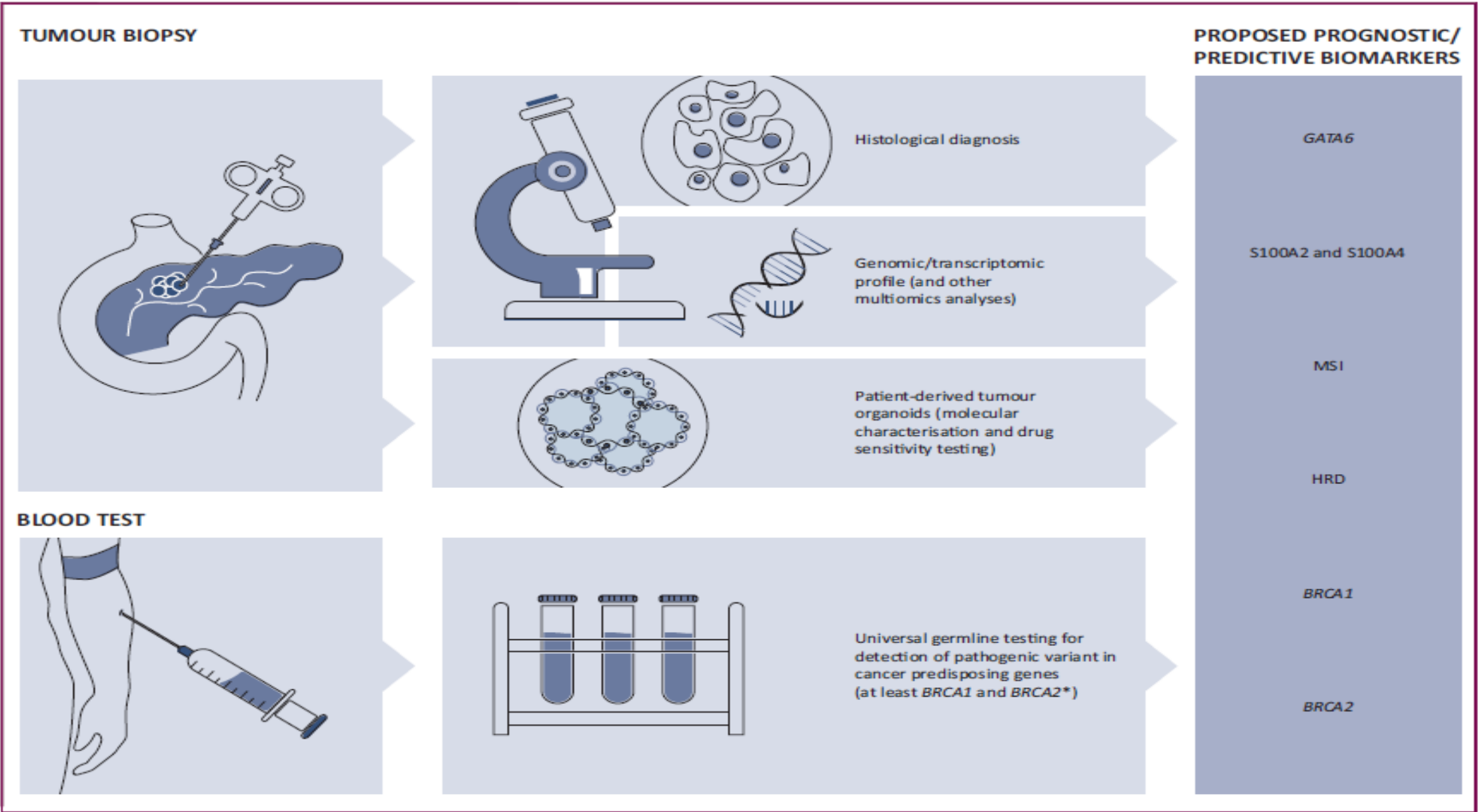
Therapeutic targets in pancreatic cancer

Therapeutic target	Treatment	Study phase
<i>BRCA</i> , HRD	PARPi, platinum	Phase I-III
MMRd	Immunotherapy ^a	Phase I, II
HER2/HER3	Zenocutuzumab	Phase I, II
CDK4/6	Palbociclib, PD-0332991	Phase I
ALK	Ceritinib	Phase I
ERK1/2	Ulixertinib, KO-947	Phase I
TRK/ROS1	Entrectinib, Larotrectinib	Phase II
KRASG12C	AMG 510	Phase I
Metabolism	Devimistat, hydroxychloroquine	Phase I-III
TME	PEGPH20, VCN-01, FAK/BTK inhibitors, ATRA	Phase I-III
BRAF	MAPK signalling inhibitors	
ATM	ATM inhibitors	
ATR	ATR inhibitors	
STK11	mTOR inhibitors	
FGFR	FGFR inhibitors	
Replication stress	ATR, WEE1 inhibitors	

virtuální budoucnost genomicky řízené léčby

Therapeutic target	Treatment	Study phase
<i>BRCA</i> , HRD	PARPi, platinum	Phase I-III
MMRd	Immunotherapy ^a	Phase I, II
HER2/HER3	Zenocutuzumab	Phase I, II
CDK4/6	Palbociclib, PD-0332991	Phase I
ALK	Ceritinib	Phase I
ERK1/2	Ulixertinib, KO-947	Phase I
TRK/ROS1	Entrectinib, Larotrectinib	Phase II
KRASG12C	AMG 510	Phase I
Metabolism	Devimistat, hydroxychloroquine	Phase I-III
TME	PEGPH20, VCN-01, FAK/BTK inhibitors, ATRA	Phase I-III
BRAF	MAPK signalling inhibitors	
ATM	ATM inhibitors	
ATR	ATR inhibitors	
STK11	mTOR inhibitors	
FGFR	FGFR inhibitors	
Replication stress	ATR, WEE1 inhibitors	

Proposed biomarkers to be implemented in future neoadjuvant clinical trials.



Barriers to implementation of precision medicine for pancreatic cancer

Sample-specific	Technology-specific	Practical/organisational	Therapeutic development
<p>Tissue acquisition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficult anatomy • Small-volume and heterogeneous nature of samples • Ethical considerations of repeated biopsies <p>Tissue analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low cellularity • Abundant stroma • Intratumoural heterogeneity 	<p>Inconsistency in molecular test selection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNA: targeted-NGS, WES, WGS • RNA sequencing • IHC <p>Challenges in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Computational analysis • Data collection and storage • Data interpretation (actionability) • Integration between molecular information and clinical data • Data sharing and data mining 	<p>Timing of molecular testing:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to schedule biopsy • Turnaround times for molecular test results <p>Geographical barriers to access precision medicine programs</p> <p>Lack of bioinformatic capacity</p> <p>Lack of provider awareness and education</p> <p>Lack of patient awareness</p> <p>Financial concerns:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cost effectiveness • Reimbursement 	<p>Identification and validation of therapeutic targets</p> <p>Lack of specific molecular-targeted drugs</p> <p>Lack of biomarker-based clinical trials</p> <p>Challenges in conducting adequately powered clinical trials in small molecular subgroups</p> <p>Primary therapeutic resistance</p>

Bariery implementace precizní mediciny v léčbě karcinomů slinivky břišní

odběrová biopsie	technologie	organizace	inovativní léčba
Složitá anatomická lokalizace	NGS DNA a RNA <ul style="list-style-type: none"> panely, WES,WGS 	Rozdílné načasování molekulárních vyšetření <ul style="list-style-type: none"> při primární dg při selhání léčby 	Identifikace terčových struktur a inovativni indikace
Limitované množství nádorové tkáně <ul style="list-style-type: none"> nízká celularita abundantní stroma intratumorozní heterogenita 	Interpretace molekulárních dat <ul style="list-style-type: none"> Nefunkční molekulární týmy Propojení molekulárních informací a klinických dat	Úhradové podmínky Nedostačující edukační aktivity	Nedostatek klinických studií Inovativního typu
Etické problémy opakovaných biopsií		Minimální informovanost pacientů o principech precizní mediciny	

Molekulární cílená léčba karcinomů slinivky břišní nutnost změny vnímání genomicky řízené léčby

- Až u 25% pacientů je možné identifikovat terčové struktury zasažitelné inovativní cílenou léčbou
- Z toho pouze u 5% pacientů je možné podat inovativní léčbu
- Bariery :
 - často agresivní průběh onemocnění neumožňující zahájení léčby
 - logistické problémy genomicky řízené léčby
 - Nízká prevalence většiny aberací neumožňuje klinické studie “staršího“
 - Potřeba individualizace úhray

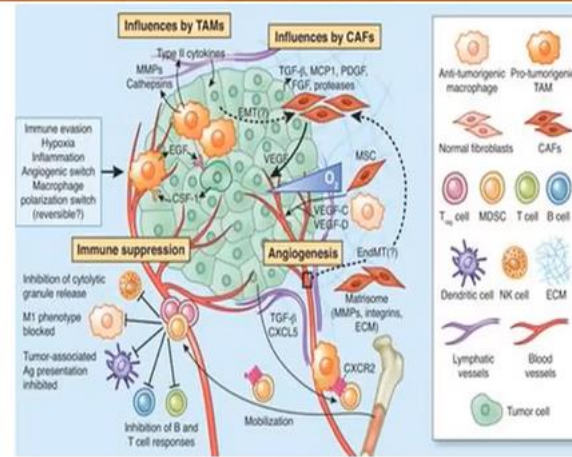
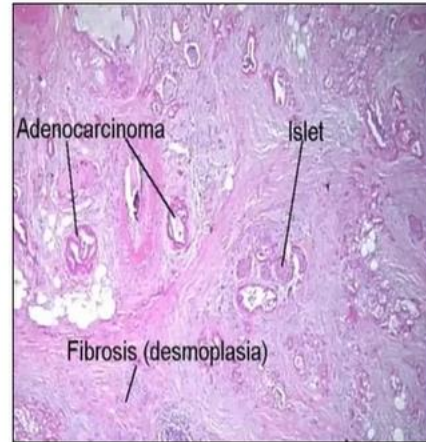
- tissue acquisition:
 - Difficult anatomy
 - Small-volume and
 - heterogeneous nature of
 - samples
 - Ethical considerations of
 - repeated biopsies
- Tissue analysis:
 - Low cellularity
 - Abundant stroma
 - Intratumoural heterogeneity
 - Inconsistency in molecular
- test selection:
 - DNA: targeted-NGS,
 - WES, WGS
 - RNA sequencing

Tissue acquisition:
Difficult anatomy
Small-volume and heterogeneous nature of samples
Ethical considerations of repeated biopsies
Tissue analysis:
Low cellularity
Abundant stroma
Intratumoural heterogeneity
Inconsistency in molecular test selection:
DNA: targeted-NGS, WES, WGS
RNA sequencing
IHC
Challenges in:
Computational analysis
Data collection and storage
Data interpretation (actionability)
Integration between molecular information and clinical data
Data sharing and data mining
Timing of molecular testing:
Time to schedule biopsy
Turnaround times for molecular test results
Geographical barriers to access precision medicine programs
Lack of bioinformatic capacity
Lack of provider awareness and education
Lack of patient awareness
Financial concerns:
Cost effectiveness
Reimbursement
Identification and validation of therapeutic targets
Lack of specific molecular-targeted drugs
Lack of biomarker-based clinical trials
Challenges in conducting adequately powered clinical trials in small molecular subgroups
Primary therapeutic resistance
IHC,

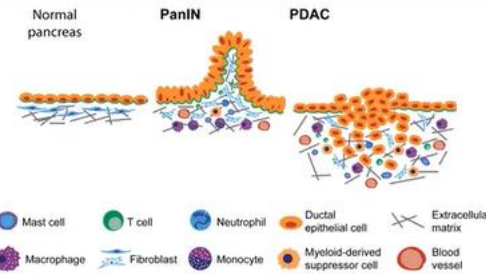
Current biomarker-enriched preoperative clinical trials in pancreatic cancer

Trial ID	Biomarker	Therapeutic drugs	Phase	Status
NCT04176952	HRD signature	FOLFOX-A Gemcitabine/ nab-paclitaxel	II non- randomised	Recruiting
NCT04005690	Multiple, not specified	Cobimetinib Olaparib	II non- randomised	Recruiting
NCT04481204	Multiple, not specified	Multiple drugs	II randomised	Not yet recruiting

Pancreatic Cancer : Challenges

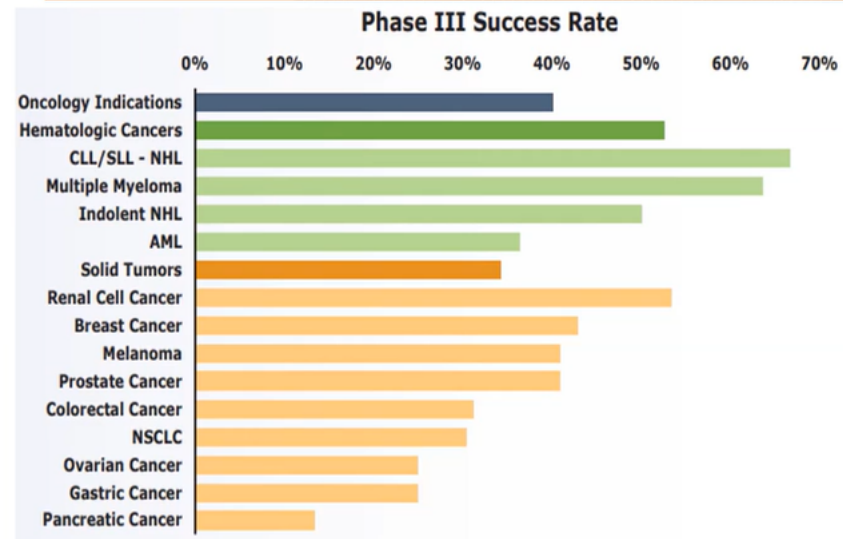


- Desmoplasia
- Immune dysfunction
- Frequent de novo drug resistance
- Low microvascular density
- No established diagnostic biomarkers

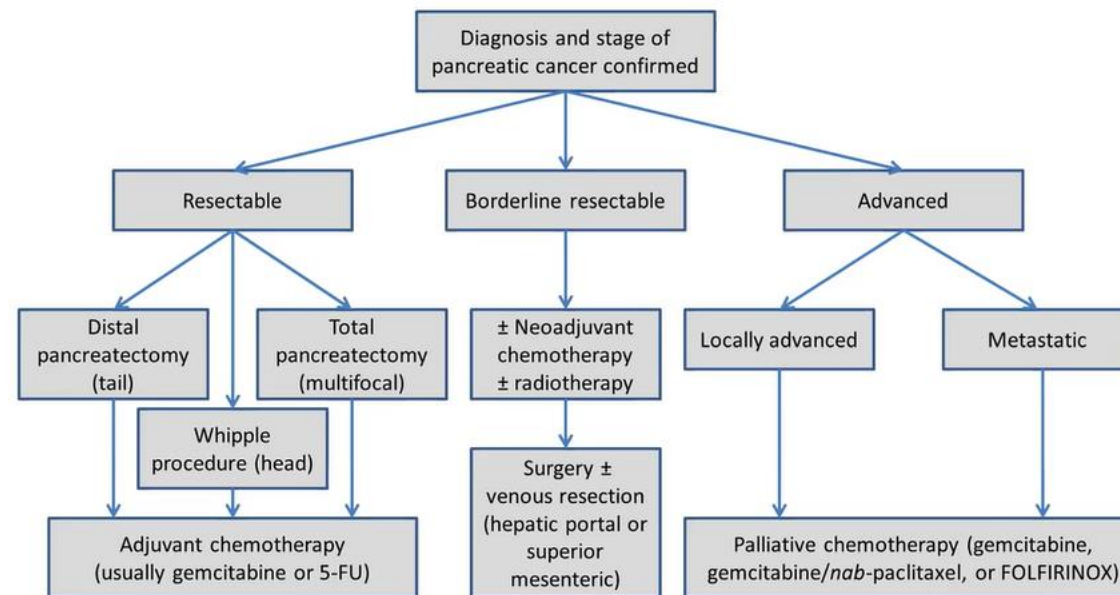


1. Quail DF, Joyce JA. *Nat Med.* 2013;19:1423-1437.
2. Evans A, Costello E. *Front Physiol.* 2012;3:270.
3. Ryan DP et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1039-1049.

Drug Development is Challenging



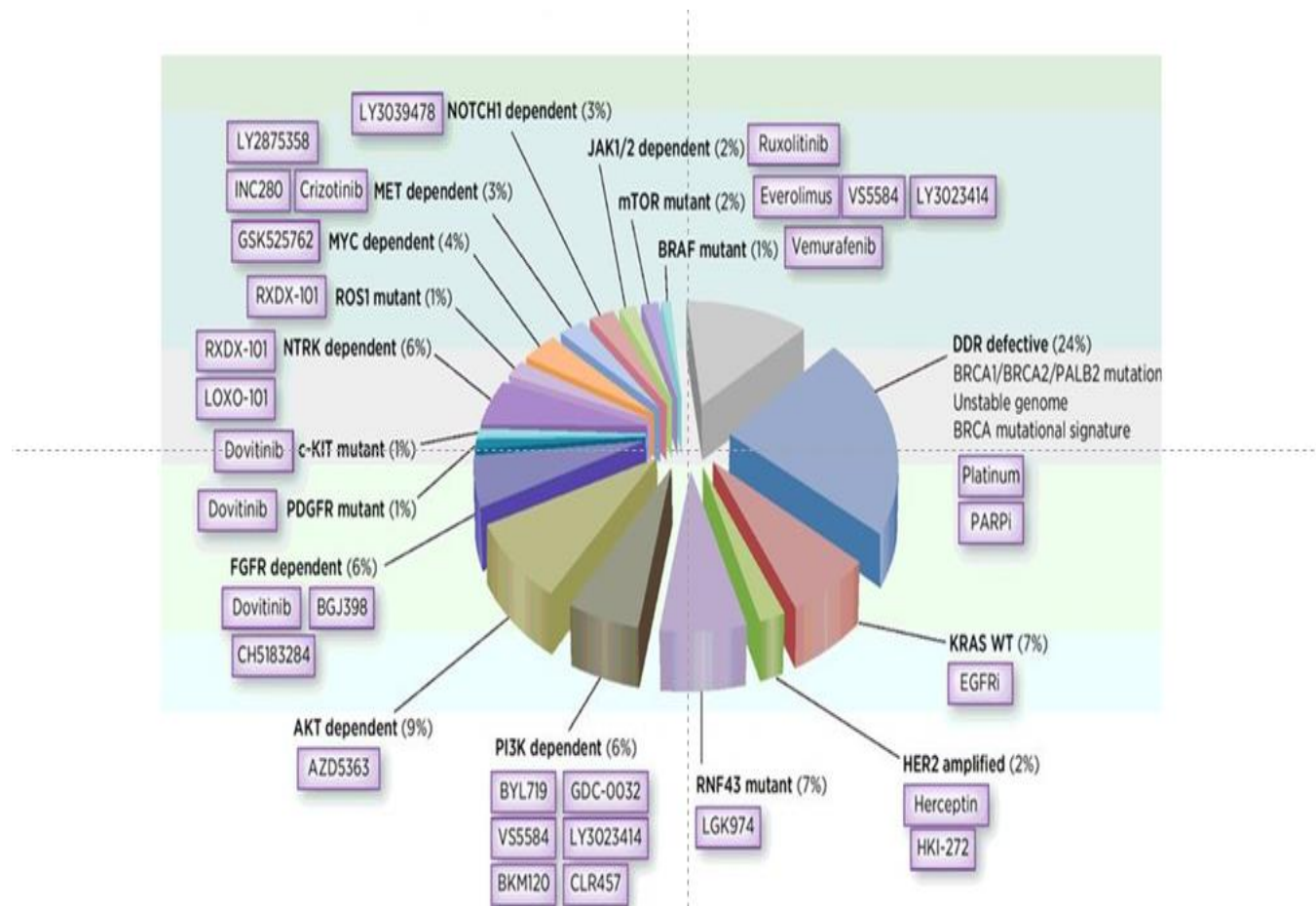
Treatment Algorithm Overview



CaP ma nejkratší OS ze všech solidních nádorů

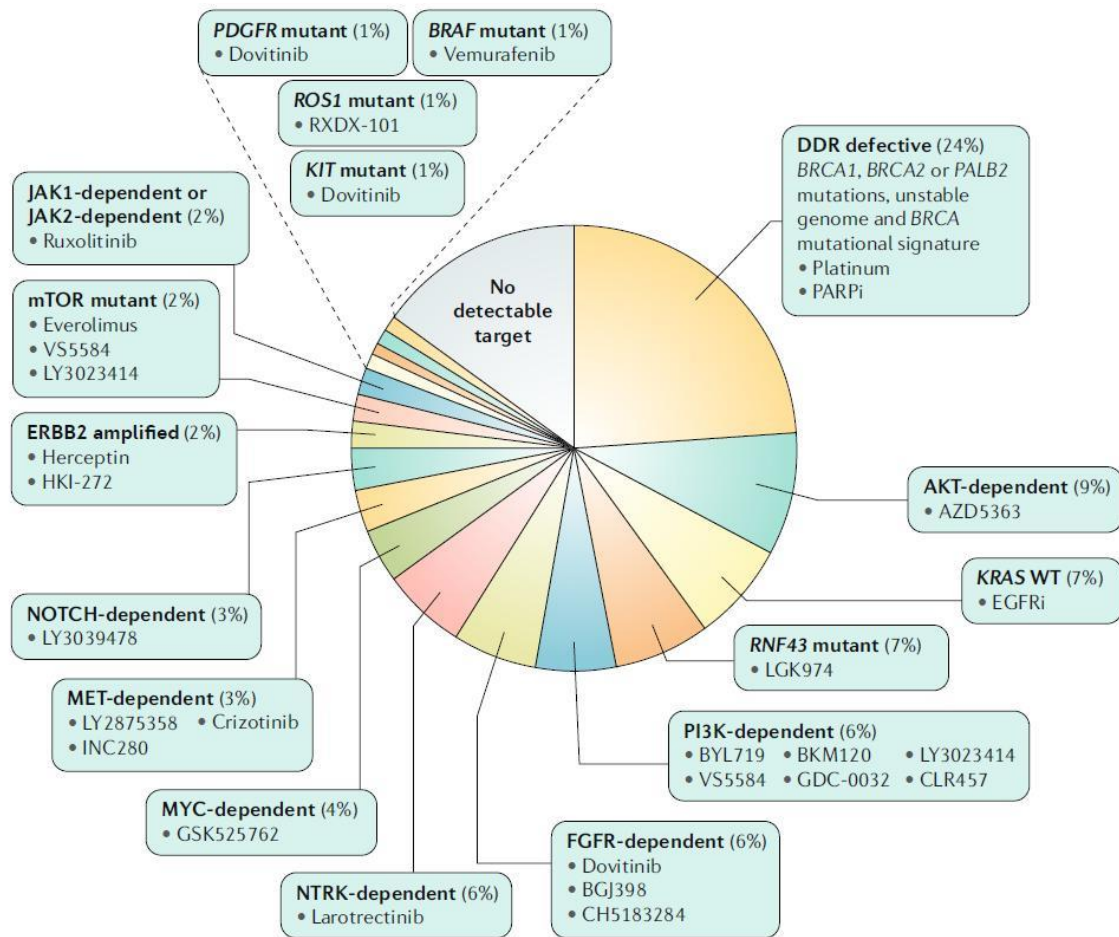
Pancreatic Cancer Has the Lowest
Survival Rate of All Cancers^{1,2}

CaP ma nejkratší OS ze všech solidních nádorů



Dreyer, et al Clin Cancer Res. 2017 Apr 1;23(7):1638-1646.

Potenciálně terapeuticky ovlivnitelné aberace



Prediktivní testování:

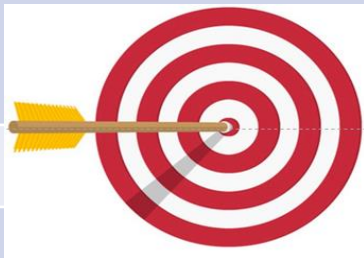
- Hodnocení somatických aberací metodou NGS
 - BRCA1, BRCA2 (7,5 %) ...
- Hodnocení mikrosatelitové instability (1-2 % nádorů)
- Stanovení TMB – asi 7 % TMB-H
- HER2 amplifikace (asi 2 %)
- Hodnocení somatických aberací léčebně ovlivnitelných u všech solidních nádorů
 - NTRK, FGFR, MET... (< 1 %)

Léčba karcinomu pankreatu příští generace

- Molekulární testování (nejlépe NGS) nutné provést co nejdříve
 - selektivní léčba → zlepšení léčebných výsledků u správně selektovaných podskupin
- Klinicky využitelné prediktory
 - DDR deficit – predikce účinnosti léčby platinovým derivátem
 - neplatinový dublet při DDR deficitu → nesprávná cesta u fit pacienta pro CT na bazi platiny
 - BRCA mutace – predikce účinnosti olaparibu jako následné udržovací léčby
 - nepodání PARP inhibitoru (olaparib) → nesprávná cesta pro pacienta s efektem CT na bazi platiny
 - MSI-H status – predikce účinnosti imunoterapie (ICI)
 - nepodání ICI při identifikaci MSI-H nádoru → nesprávná cesta snižující šanci na významné ↑ OS
- the most promising target is represented by the homologous recombination deficiency (HRD) pathway.

Terčová biologická léčba karcinomů slinivky břišní - *farmakoterapeuticky ovlivnitelné genové aberace*

gen	typ alterace	prevalence
BRCA 1/2	germinální mutace somatická mutace	1-4% 3%
	MSI-H	1-3%
NTRK	fuze	< 1%
KRAS	mutace G12C	90% 1-4%
PIK3CA	hot spot mutace	3%
BRAF V600E	mutace	3%
MDM2	amplifikace	2%
ERBB2	amplifikace/mutace	1-2%
NRG1	fuze	1%
ALK	fuze	< 1%
RET	fuze	< 1%
ROS	fuze	< 1%

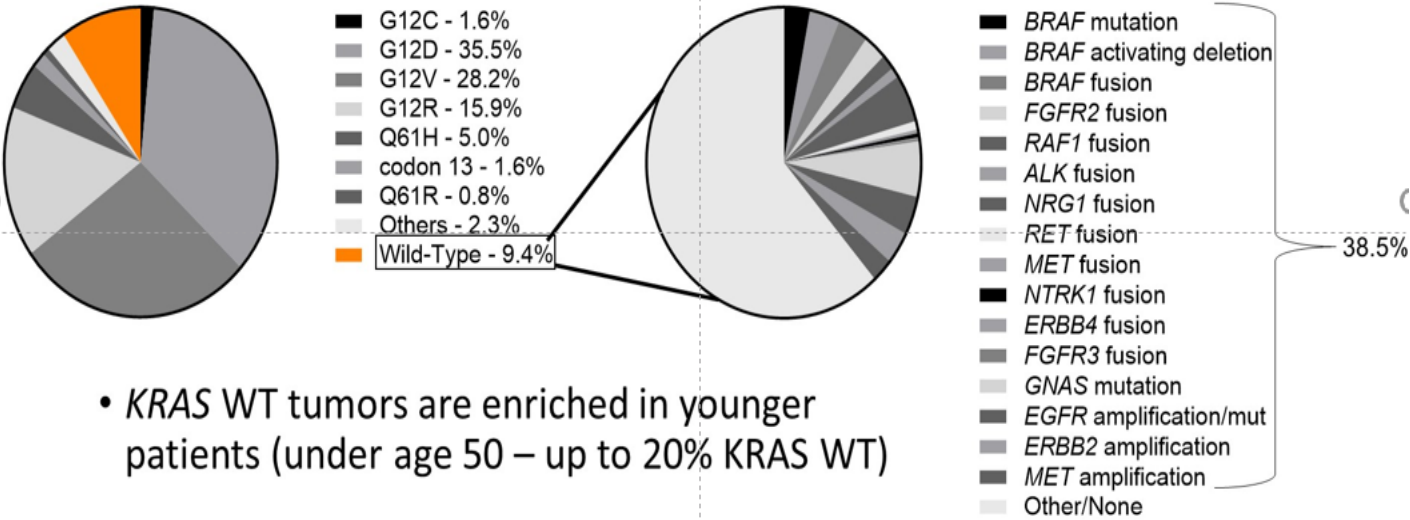


Karcinomy pankreatu - výskyt genomických aberací

<i>KRAS</i>	91%
<i>TP53</i>	70%
<i>CDKN2A</i>	46%
<i>SMAD</i>	38%
<i>ATM</i>	3%
<i>BRAF</i>	2-2%
<i>BRCA1</i>	1-3%
<i>BRCA2</i>	1-3%
<i>MSI family</i>	0-8%
<i>PALB2</i>	0-7%
<i>NRG1 fusion</i>	0-5%
<i>NTRK fusion</i>	0-3%
<i>ALK amplification</i>	0-16%

KRAS wt

KRAS wild-type pancreatic cancers

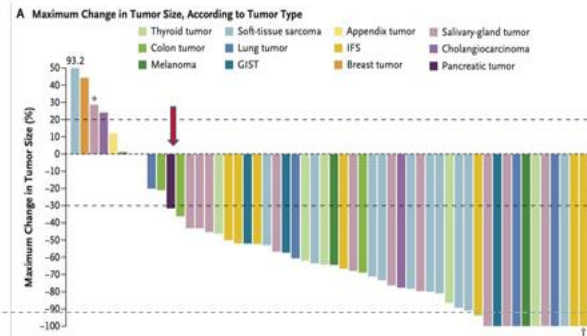


- KRAS WT tumors are enriched in younger patients (under age 50 – up to 20% KRAS WT)

Singhi AD, et al. Gastroenterology 2019; 156:2242-2253.Slide Courtesy: Michael S Lee

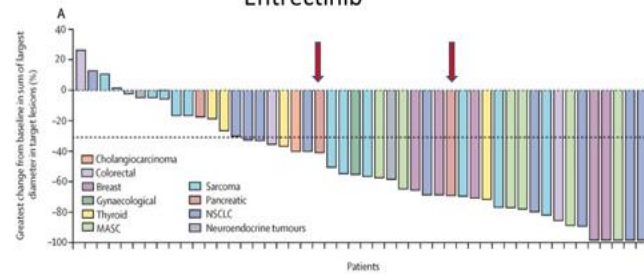
NTRK Fusions

Larotrectinib

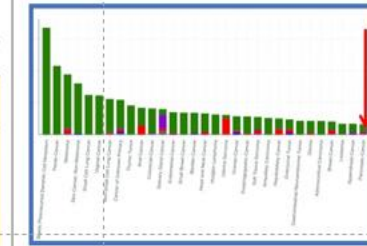


Drilon A et al. N Engl J Med 2018;378:731-739

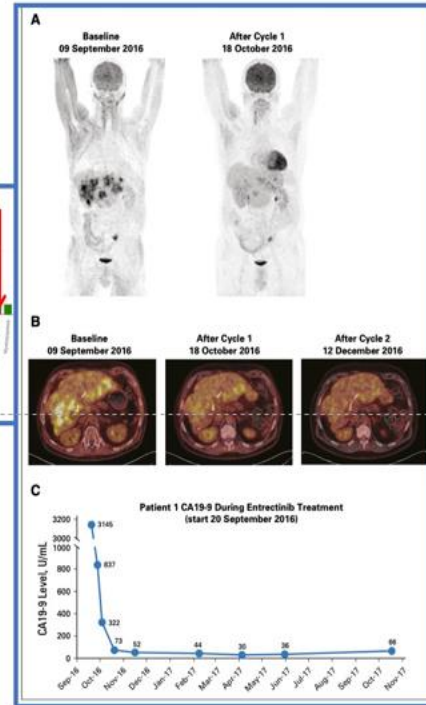
Entrectinib



Doebele RC, et al. Lancet Oncol 2020; 21:271-282

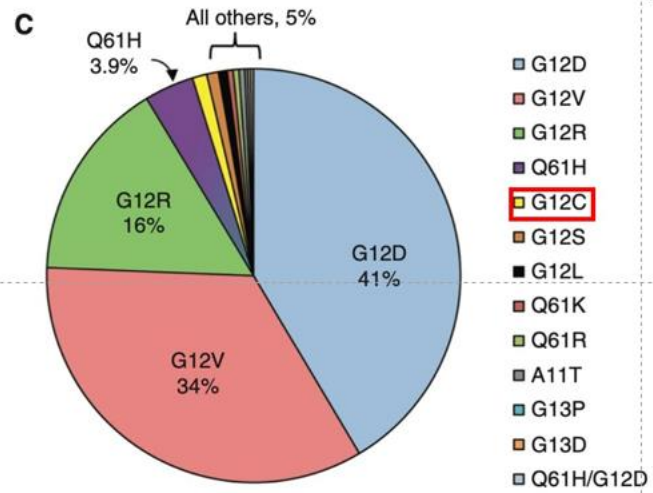


NTRK1/2/3 fusions = 0.3% (4/1268)



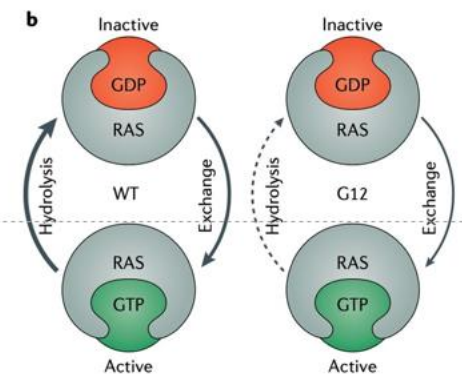
Pishvaian MJ et al JCO Precis Oncol 2018

KRAS Subtypes



Andrews, AM, Der C. Perspectives in Medicine

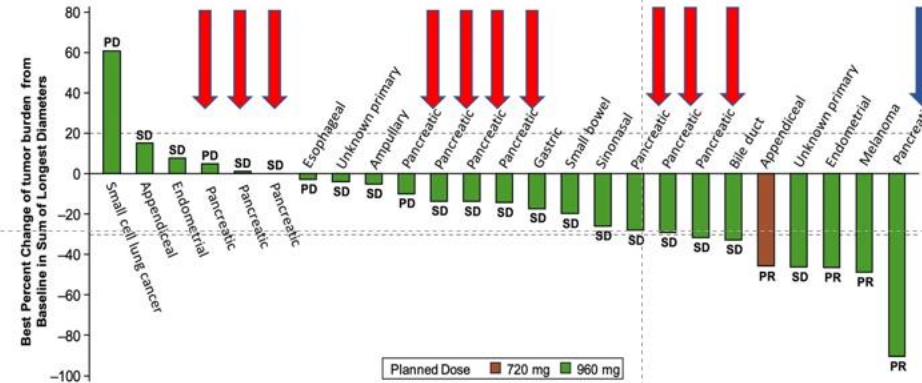
Mutations in codon 12 disrupt the GTPase activity of RAS and mutant protein accumulates in the GTP-bound state



Moore A, et al. Nature Reviews Drug Discovery volume 19, pages533–552(2020)

Direct G12C Inhibitors

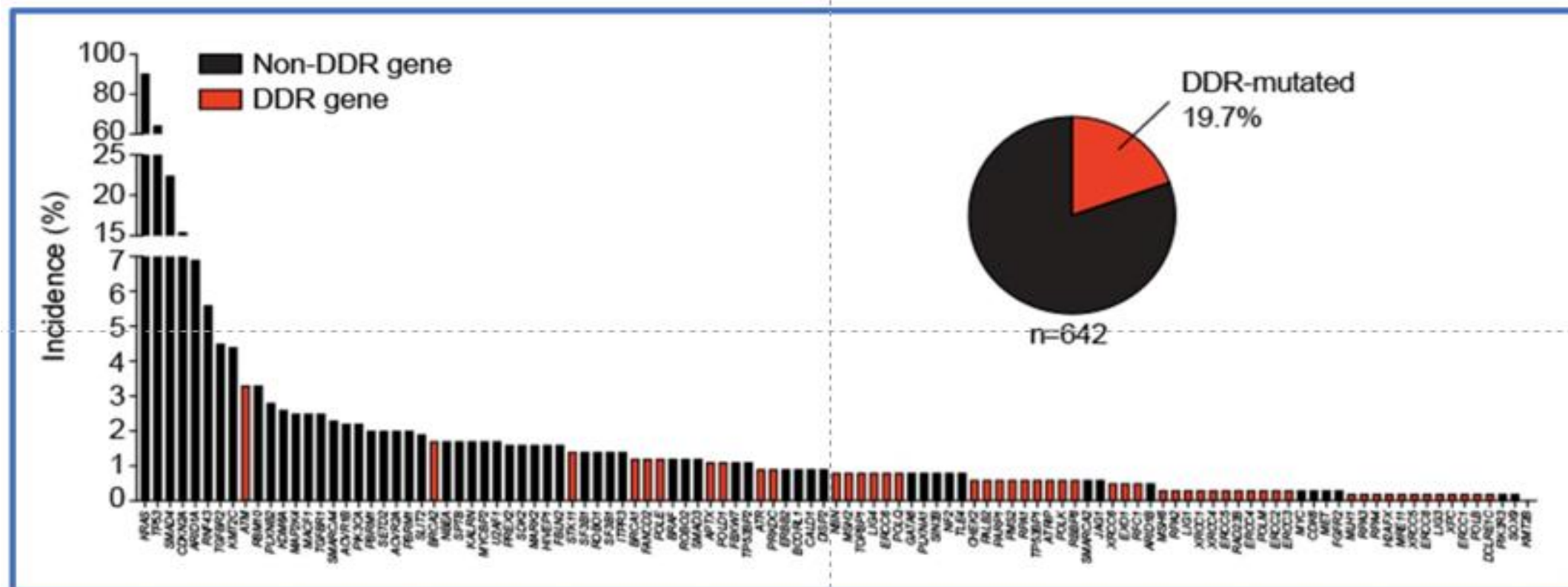
A. Best percent change in tumor burden among patients with other tumor types receiving sotorasib



- **Sotorasib (AMG510)**
 - 1/11 PR, 8/11 SD
- **Adagrasib (MRTX849)**
 - Report of 1 confirmed PR

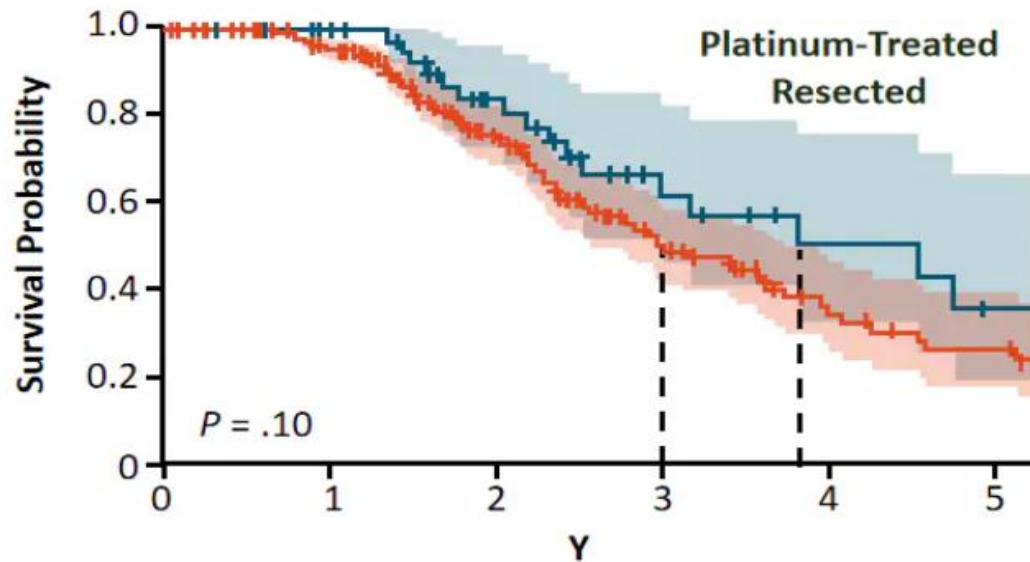
Hong DS, et al. N Engl J Med 2020; 383:1207-1217.

Výskyt DDR u karcinomů pankretu

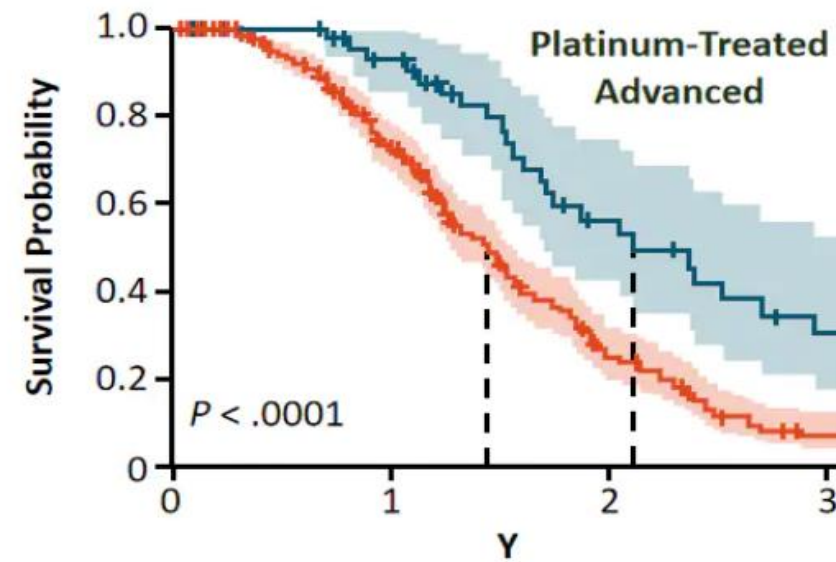


Perkhofer L, Gout J, Roger E, et al DNA damage repair as a target in pancreatic cancer: state-of-the-art and future perspectives. Gut 2021;70:606-617.

DDR deficit: prediktor pro upřednostnění léčby platinovým derivátem → prodloužení OS



DDR Status	n	mOS, Y
Deficient	49	4.35
Proficient	220	3.0



DDR Status	n	mOS, Y
Deficient	54	2.37
Proficient	258	1.45

DDR mutace (*DNA damage response and repair*) detekovatelné u 17-25% karcinomů slinivky břišní

- Homologous recombination DNA damage response and repair (HR-DDR) mutations
- *BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, ATRX, RAD51*, and others

Gene	n, % (N = 616)
<i>ATM</i>	28 (4.5)
<i>BRCA2</i>	18 (2.9)
<i>SMARC4</i>	10 (1.6)
<i>BAP1</i>	8 (1.3)
<i>BRCA1</i>	8 (1.3)
<i>BRIP1</i>	6 (1.0)
<i>PALB2</i>	5 (0.8)
<i>CHEK2</i>	4 (0.6)
<i>FANCA</i>	4 (0.6)
<i>FANCC</i>	3 (0.5)
<i>RAD50</i>	3 (0.5)
<i>STAG2</i>	2 (0.3)
<i>BARD1</i>	1 (0.2)
<i>CHEK1</i>	1 (0.2)
<i>FANCG</i>	1 (0.2)

▪ **Know Your Tumor®
(KYT) Dataset**

- 16.5% HR-DDR

▪ **Caris Database
Review**

- 16.9% HR-DDR

Pishvaian, et al, Clinical Cancer Research, 2018; Heeke, et al, JCO Precision Oncology, 2018; Aguirre, et al, Cancer Discovery, 2018; Witkiewicz, et al, Nat Commun, 2015; Lowery, et al, Clinical Cancer Research, 2017; Waddell, et al, Nature, 2015; Bailey, et al, Nature, 2016; Biankin, et al, Nature, 2012; Collisson, et al, Nat Med, 2011

Pancreas Gene	% (N = 833)
<i>ATM</i>	3.60%
<i>BRCA2</i>	3.33%
<i>BRCA1</i>	1.41%
<i>PALB2</i>	1.20%
<i>CHEK2</i>	0.60%
<i>BAP1</i>	0.48%
<i>BRIP1</i>	0.48%
<i>NBN</i>	0.12%
<i>WRN</i>	0.12%
<i>ATRX</i>	0%
<i>BLM</i>	0%
<i>FANCC</i>	0%
<i>MRE11A</i>	0%
<i>RAD50</i>	0%
<i>ARID1A</i>	5.54%

Genetic Testing in the Clinic

Expert Insights

Key Considerations

Consider when determining utility of frontline-targeted therapies

Order MSI/MMR testing

Patients are typically symptomatic = can treat symptoms with chemotherapy

Make management decisions based on testing results

Molekulární cílená léčba karcinomů slinivky břišní nutnost změny vnímání genomicky řízené léčby

- Až u 25% pacientů je možné identifikovat terčové struktury zasažitelné inovativní cílenou léčbou
- Z toho pouze u 5% pacientů je možné podat inovativní léčbu
- Bariery :
 - často agresivní průběh onemocnění neumožňující zahájení léčby
 - logistické problémy genomicky řízené léčby
 - Nízká prevalence většiny aberací neumožňuje klinické studie “staršího”
 - Potřeba individualizace úhry