

RAK TRZUSTKI-problemy
diagnostyczne,
terapeutyczne i
perspektywy na przyszłość

Ewa Małecka-Panas
Klinika Chorób Przewodu
Pokarmowego UM w Łodzi

Problem PDAC

- PDAC jest czwartą przyczyną zgonu z powodu nabłonkowych nowotworów złośliwych w świecie zachodnim
- Czas 5-cio letniego przeżycia jest bardzo niski -6% *Siegel 2013*, ale istnieją różnice w Europie
 - > Estonia 3-7%
 - > Słowenia u kobiet 1,3%
 - > Czechy 7,5% *Carrato 2015* –wpływ wczesnego rozpoznawania i poprawy standardów leczenia?
- Złe rokowanie wynika z braku skutecznej chemioterapii i późnego rozpoznania
- Rozpoznanie jest zwykle stawiane w chwili, gdy guz jest zaawansowany miejscowo i obecne są przerzuty jawne lub sukliniczne *Yachida 2010*
- Resekcja chirurgiczna jest obecnie jedyną szansą na przedłużenie czasu przeżycia, ale tylko u 15–20% chorych ze świeżym rozpoznaniem guz jest resekcyjny *Alexakis 2004*
- Nawet w tej grupie średni czas przeżycia wynosi 20–22 miesiące *Hidalgo 2010*

Genetyka PDAC

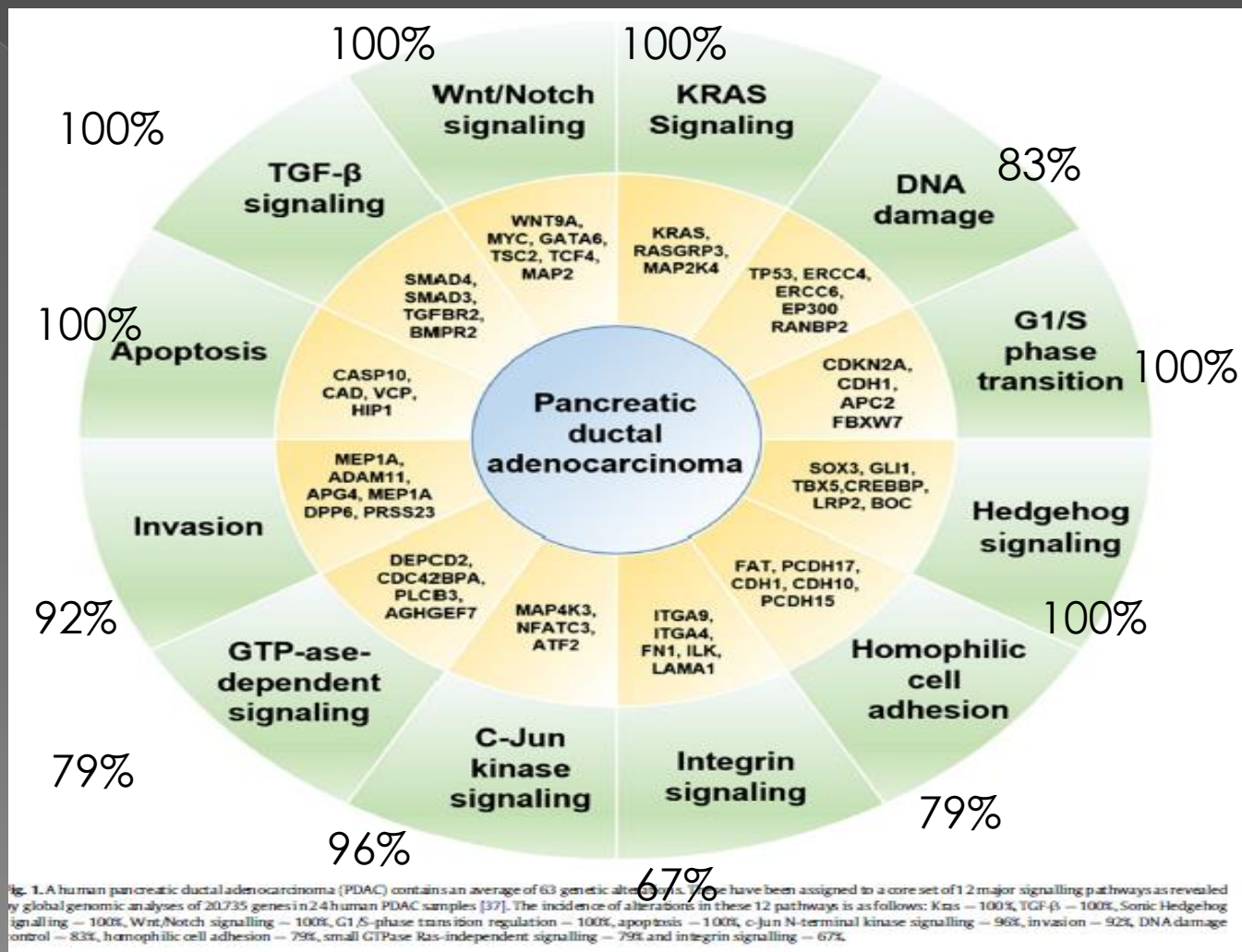
- Zmiany genetyczne indukują karcinogenezę i determinują fenotyp choroby
- Te same zmiany dotyczą PanIn i choroby zaawansowanej!
- U wszystkich: geny „kierujące”: K-ras, CDKN2, p53 i SMAD4 oraz pozostałe, charakterystyczne dla poszczególnych guzów-heterogenność patologii
- U niektórych chorych istnieje podatność rodzinna
- Zwierzęce modele :te same mutacje odtwarzają ten sam fenotyp guza-choroba genetyczna

Zmiany genetyczne w PDAC

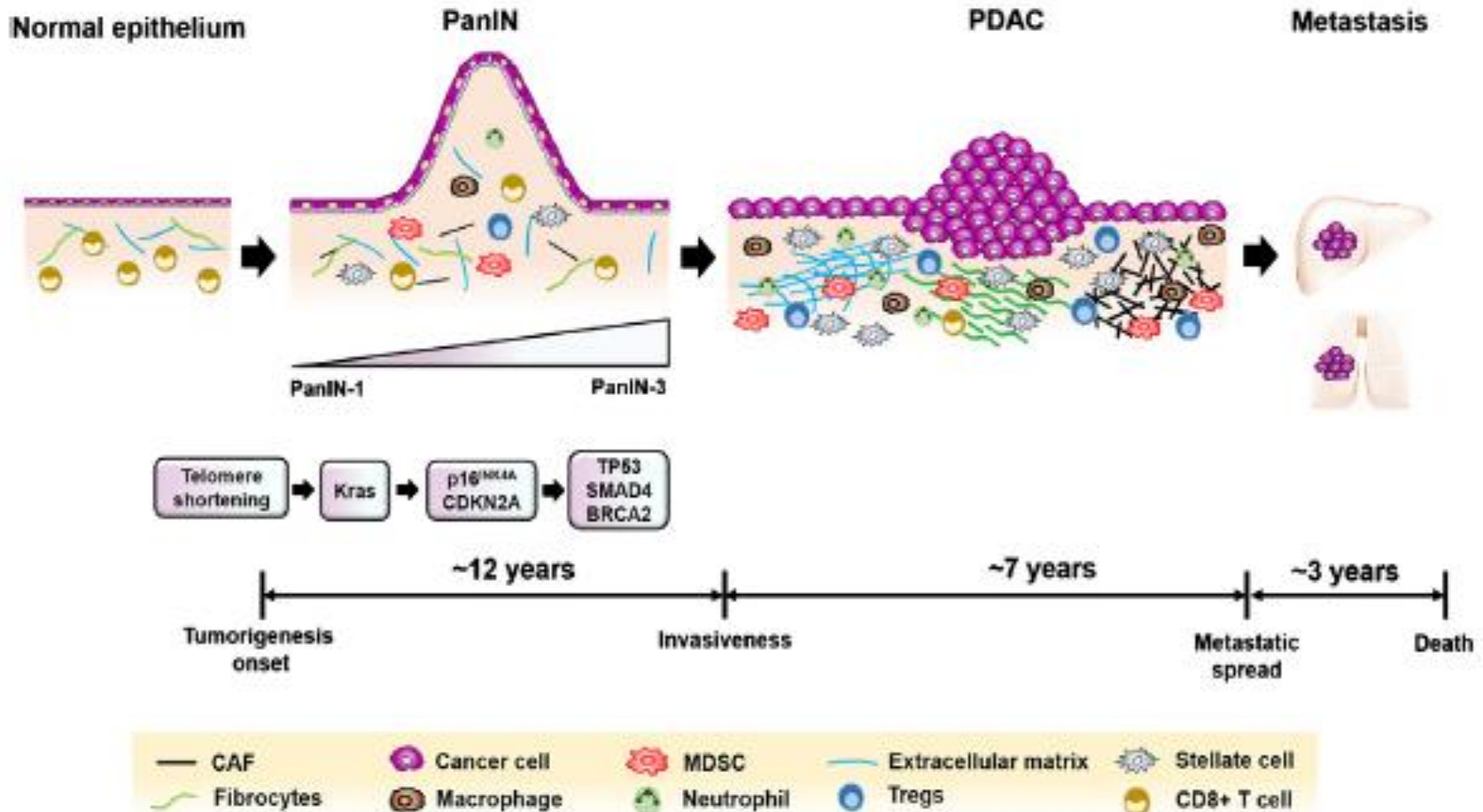
Fokas 2015

63 mutacje

12 ścieżek sygnalowych



Sekwencja wydarzeń w karcinogenezie trzustki Fokas 2015



Podścielisko stymuluje immunosupresję, wzrost guza, przerzuty;
czas od pierwszych zmian genetycznych do zgonu chorego: **22 lata !**

Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer *Wolpin et al. Nat Gen 2014*; Common variation at 2p13.3, 3q29, 7p13 and 17q25.1 associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Childs EJ, et al. Nat Genet 2015; 47:911-6*

- Wykryto nowe regiony związane z podatnością na PDAC: 17q25.1, 7p13 i 3q29
- Silny związek tej podatności z regionem 2p13.3,
- Potwierdzono związki PDAC z 9q34.2, 13q22.1, 5p15.33 (*TERT* and *CLPTM1*), 13q12.2 (*PDX1*)11, 1q32.1 (*NR5A2*)10, 7q32.3 (*LINC-PINT*)11, 16q23.1 (*BCAR1*)11 i 22q12.1 (*ZNRF3*)11.

Nowe możliwości diagnostyczne

mikroRNA (mRNA)

krążące komórki nowotworowe (circulating tumor cells
CTCs)

krążące pozakomórkowe DNA (circulating cell free DNA
- cfDNA)

Krążące zmutowane DNA K-ras

Krażące komórki nowotworowe (circulating tumor cells CTCs)

- Komórki złuszczone lub aktywnie uwolnione (transformacja nabłonkowo-mezenchymalna) z guza pierwotnego lub przerzutów w krwiobiegu
- we krwi obwodowej w bardzo niewielkiej liczbie ($1/10^5 - 1/10^7$ komórek jednojądrzastych) *Cen et al. Biochim Biophys Acta 2012*
- w standardowej próbce krwi wykrywane pojedyncze komórki
- Wykrywane u 79% chorych *Chausovsky 1999*
- Ich wykrycie wykazywało zbieżność z niższym czasem przeżycia po resekcji *Kurihara 2008*

Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer

Sonia A. Melo et al. *Nature* 2015

- Egzosomy są pęcherzykami otoczonymi warstwą lipidową zawierającymi białka i kwasy nukleinowe
- Są wydzielane przez wszystkie komórki i obecne we krwi
- Zidentyfikowano za pomocą spektrometrii masowej proteoglikan powierzchniowy, glipikan-(GPC11) zawierający liczne egzosomy pochodzące z komórek raka
- Krążące egzosomy (crEXos) z GPC11 izolowano z surowicy chorych i zwierząt za pomocą cytometrii przepływowej
- **Wykryto GPC11 crEXos w surowicy chorych na PDAC, przy wysokiej swoistości i czułości odróżniających chorych od zdrowych i osób z łagodnymi chorobami trzustki, a także postaci wczesne PAniN i późne raka**
- Poziomy GPC11 wykazywały korelację dodatnią z ze stopniem zaawansowania i czasem przeżycia chorych
- Egzosomy te mogą być potencjalnym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym i przesiewowym do wczesnego wykrywania a PDAC

Serum level of Urokinase Plasminogen Activator (uPA) Correlates with the Survival of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC)

Winter K^{1*}, Szcześniak P², Bulska M², Kumor-Kisielewska A³, Durko Ł¹, Gąsiorowska A¹, Orszulak-Michalak D² and Małecka Panas E¹

¹Department of Digestive Tract Diseases, Medical University of Lodz, Poland

²Biopharmacy Institution, Medical University of Lodz, Poland

³Department of Pneumology and Allergy, Medical University of Lodz, Poland

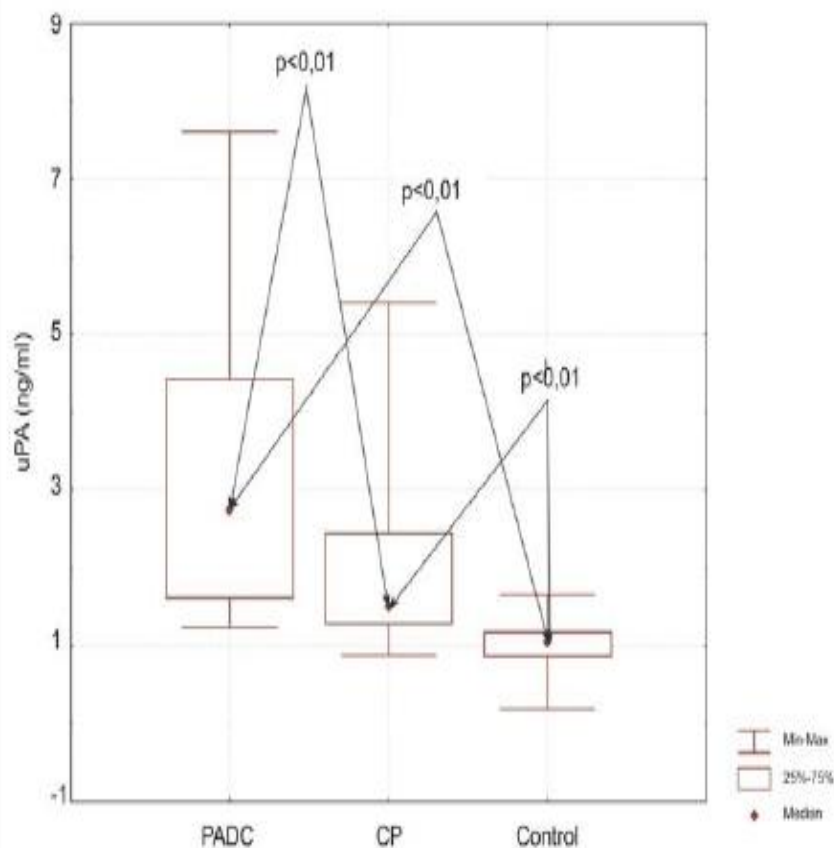


Figure 1: Median uPA serum concentration (ng/ml) in patients with PDAC, CP and in control group.

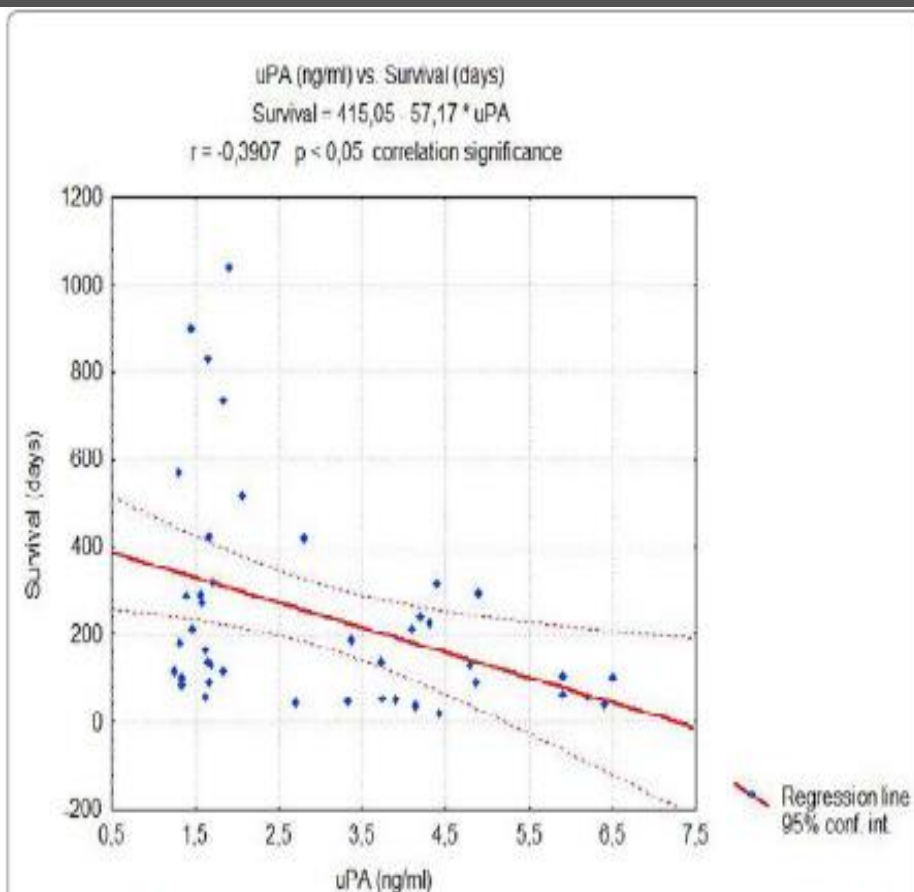


Figure 4: Correlation between uPA serum concentration (ng/ml) and survival (days) in PDAC patients.

Odrębność patologii PDAC

Verbeke 2015

- ◉ Wysoce rozproszony charakter wzrostu
- ◉ Obszary gruczołowe otoczone masywnym włóknieniem, zwłaszcza słabo zaznaczone granice
- ◉ Duże różnice w ocenie między patologiami
- ◉ Inaczej niż w RJG patologia rzadko stosowana w ocenie regresji guza

Schemat patologii wzrostu PDAC Verbeke 2013

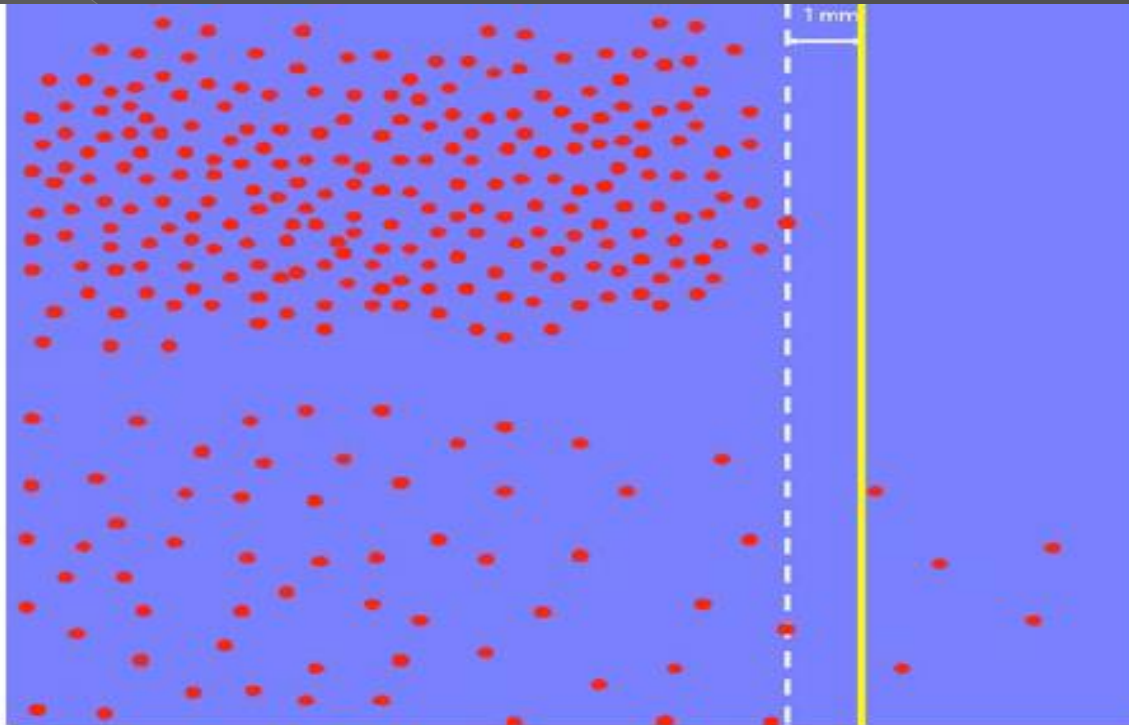


Fig. 5 ▲ The growth pattern of a cancer determines the minimum clearance on which the diagnosis of microscopic margin involvement (R1) is to be based. The *red dots* represent the tumor cells in cancers with a compact (*upper part*) and a more dispersed growth pattern (*lower part*). The *yellow line* indicates the surgical resection margin. The *dotted white line* indicates a clearance of 1 mm. While for both tumors the minimum clearance is the same, i.e., 1 mm, cells of the dispersedly growing cancer are left behind in the surgical bed (to the *right* of the *yellow line*), whereas resection of the compact-growing cancer is complete. (From [19], ©Elsevier)

Diagnostic value of a pancreatic mass on computed tomography in patients undergoing pancreatoduodenectomy for presumed pancreatic cancer

Surgery 2015

Arja Gerritsen, MD,^{a,b} Thomas L. Bollen, MD,^c C. Yung Nio, MD,^d I. Quintus Molenaar, MD, PhD,^a Marcel G. W. Dijkgraaf, PhD,^c Hjalmar C. van Santvoort, MD, PhD,^a G. Johan Offerhaus, MD, PhD,^f Lodewijk A. Brosens, MD, PhD,^{e,g} Katharina Biermann, MD, PhD,^h Egbert Sieders, MD, PhD,ⁱ Koert P. de Jong, MD, PhD,^j Ronald M. van Dam, MD, PhD,^j Erwin van der Harst, MD, PhD,^k Harry van Goor, MD, PhD,^l Bert van Ramshorst, MD, PhD,^m Bert A. Bonsing, MD, PhD,ⁿ Ignace H. de Hingh, MD, PhD,^o Michael F. Gerhards, MD, PhD,^p Casper H. van Eijck, MD, PhD,^q Dirk J. Gouma, MD, PhD,^b Imme H. M. Borel Rinkes, MD, PhD,^a Olivier R. C. Busch, MD, PhD,^b and Marc G. H. Besselink, MD, MSc, PhD,^b for the Dutch Pancreatic Cancer Group, Utrecht, Amsterdam, Nieuwegein, Rotterdam, Groningen, Maastricht, Nijmegen, Leiden, and Eindhoven, The Netherlands

- Analizowano (dwóch doświadczonych radiologów+konsylium)KT 344 chorych operowanych z powodu podejrzenia PDAC w KT
- 79% rozpoznań w pierwszym KT i 93% po konsylium radiologów potwierdzono histopatologicznie
- Ostateczne rozpoznania:
 - > zmiany łagodne 25% (PZT, zapalenie dróg żółciowych, AZT, torbiele gruczołowe
 - > Zmiany złośliwe 75% (PDAC, rak brodawki Vater, cholangiocarcinoma,NET, rak IPMN, gruczolakotorbielak śluzowy)
- Brak zgody pomiędzy ekspertami co do obecności guza: 29%!

Problemy chirurgii PDAC

- Po resekcji guza zajęcie linii cięcia 10-80% *Evans 2009, Oettle 2007, Verbeke 2012*
 - > Dobór chorych
 - > Badania obrazowe przed zabiegiem
 - > Techniki chirurgiczne
 - > Ocena histopatologiczna
- Czynniki ryzyka zajęcia linii cięcia: wysoki stopień zaawansowania, rozmiar guza, a obniżenie- wysoki stopień referencyjności ośrodka: akademicki, Instytuty specjalistyczne *Merkow 2013*
- Dla poprawy jakości chirurgii trzustki: wskazane podawanie danych nt. wyników ostatecznych w skali kraju do ośrodków chirurgicznych *Hall 2009, Chassin 2002*

Problemy chemioterapii PDAC

- ◉ Nowe leki: nab-paclitaxel, FOLFIRINOX
- ◉ Większość chorych słabo odpowiada na chemioterapię *Wolfgang 2013*
 - > słabe unaczynienie i dostęp leków
 - > Silne włóknienie
 - > Obniżenie poziomu komórkowych białek transportowych (np.hENT1 dla gemcytabiny); niska ekspresja hENT1 w guzie - gorszy wynik leczenia gemcytabiną *Greenhalf 2014*
- ◉ ALE: zmniejszenie liczby komórek pościeliska -bardziej agresywne i szybko rosnące guzy! *Rhim 2014*

Ochronna rola zrębu przed progresją guza?

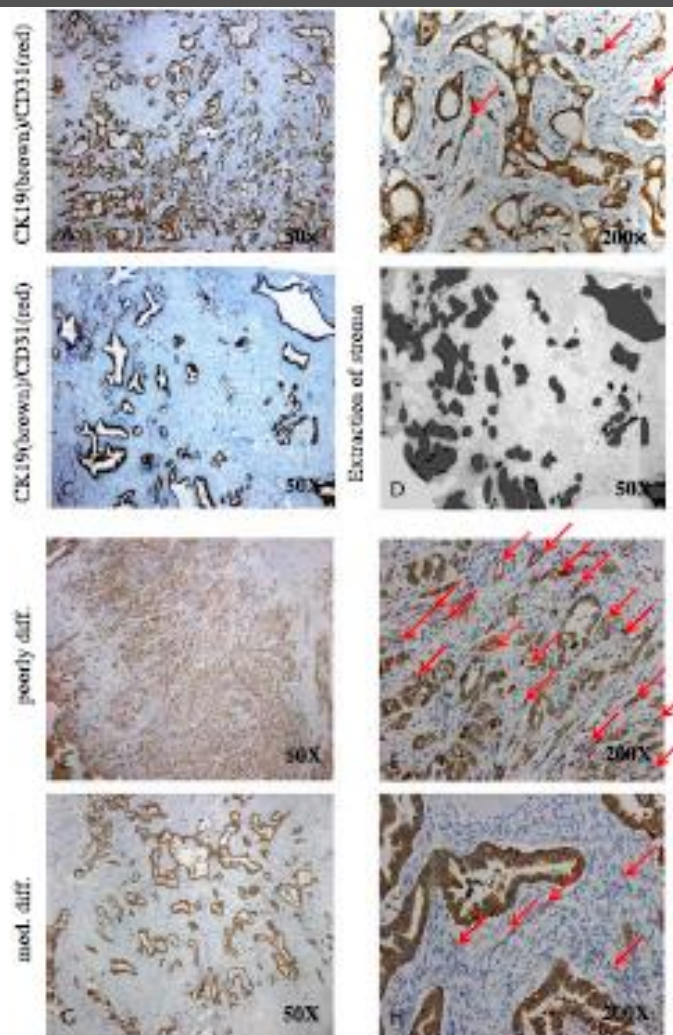
Low Stromal Area and High Stromal Microvessel Density Predict Poor Prognosis in Pancreatic Cancer

Takahiro Nishida, MD, Hideyuki Yoshitomi, MD, PhD, Shigetugu Takano, MD, PhD,

Shingo Kagawa, MD, PhD, Hiroaki Shimizu, MD, PhD, Masayuki Ohtsuka, MD, PhD, Atsushi Kato, MD, PhD,

Katsunori Furukawa, MD, PhD, and Masaru Miyazaki, MD, PhD

Pancreas 2015



CD31

Średnio
zróżnicowany
PDAC:więcej zrębu,
mniej naczyń
włosowatych

Słabo
zróżnicowany
PDAC:mało zrębu,
dużo naczyń
włosowatych

Poprawa działania chemioterapii

- ◉ Hamowanie ścieżki Hedgehog-inhibitor Shh-poprawa ukrwienia *Morris 2010*
- ◉ Hamowanie ścieżki Notch-obniżenie włóknienia *Wang 2009*
- ◉ W przyszłości: Kombinacja konwencjonalnej chemioterapii, redukcji podścieliska, stymulacji odpowiedzi immunologicznej, hamowania angiogenezy *Fokas 2015*

Leczenie neoadjuwancyjne- nowe spojrzenie

- 30–40% chorych z nieresekcyjnym PDAC wykazuje się cechami zaawansowania lokalnego .
- Proponuje się szybkie zastosowanie terapii systemowej
- Chemioradiacja przedoperacyjna skuteczna przy niezajętych naczyniach, obniża także oporność na chemioterapię zależną od niedotlenienia
- Zmniejszenie rozmiarów guza może poprawić resekcyjność
- Zmniejsza ryzyko nieszczelności zespolenia-włóknienie polekowe
- Ogranicza odsetek niepotrzebnych zabiegów operacyjnych obarczonych powikłaniami operacyjnymi , gdy w czasie leczenia choroba postępuje lub pojawiają się przerzuty

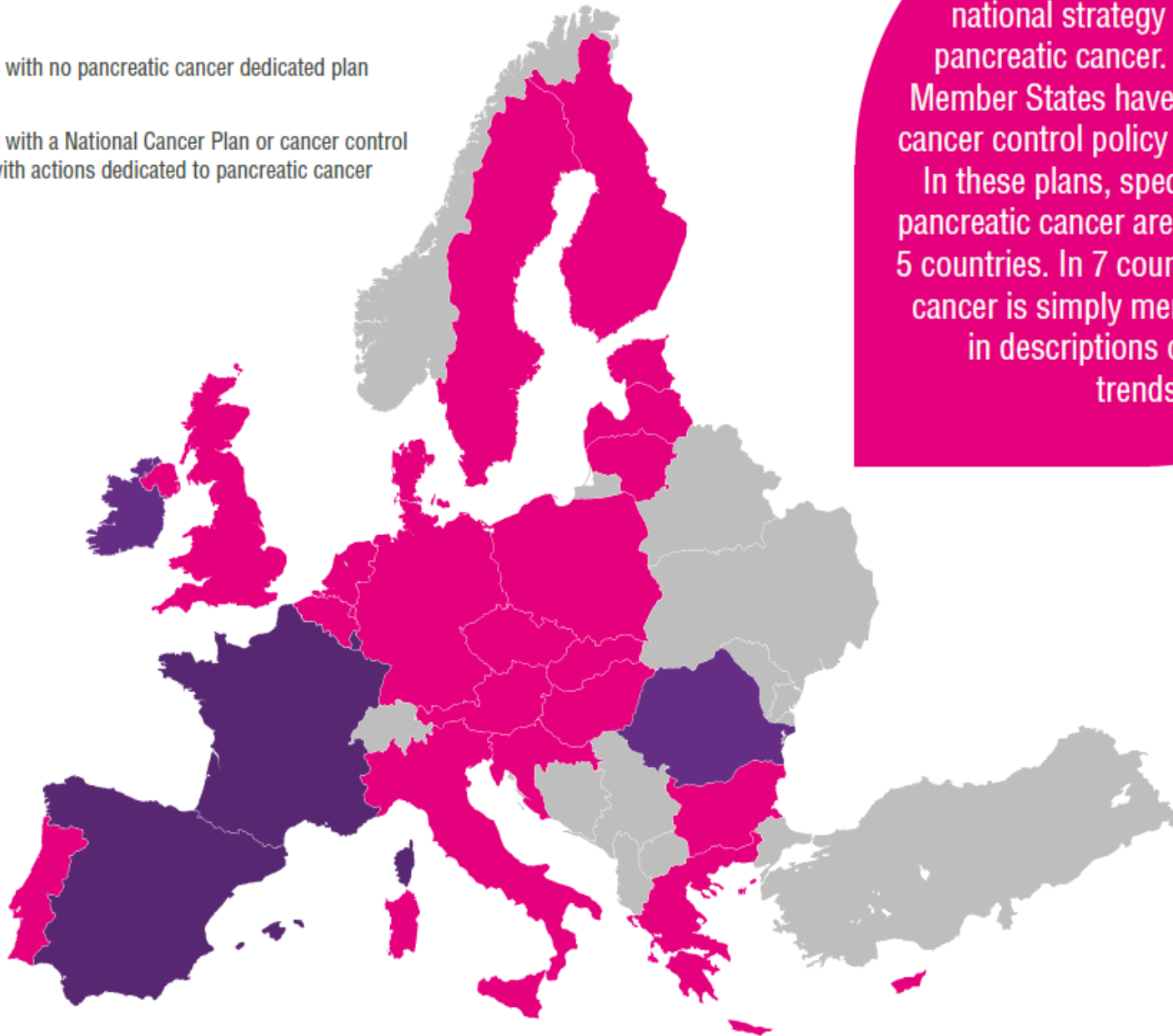
Deklaracja Europejskiej Platformy Raka Trzustki 2015

- ◉ Organizacja kampanii promujących wiedzę i świadomość choroby w społeczeństwach krajów członkowskich
- ◉ Ustalenie planów postępowania i poprawa znaczenia raka trzustki w narodowych programach zwalczania raka
- ◉ Poprawa wczesnej rozpoznawalności RT poprzez narodowe kampanie skierowane do pacjentów i lekarzy
- ◉ Poprawa jakości gromadzonych danych i rejestry narodowe RT
- ◉ Zwiększenie liczby projektów naukowych Europejskich i narodowych

A strong need for public policy support: no plans dedicated to pancreatic cancer today in the European Union.

● Countries with no pancreatic cancer dedicated plan

● Countries with a National Cancer Plan or cancer control policies with actions dedicated to pancreatic cancer



➔ There is, to date, no Member State with a national strategy dedicated to pancreatic cancer. Almost all EU Member States have implemented a cancer control policy at national level. In these plans, specific actions on pancreatic cancer are included in only 5 countries. In 7 countries, pancreatic cancer is simply mentioned, mostly in descriptions of mortality trends.

Perspektywy na przyszłość

- Projekty Europejskie i światowe (COST action no 1204, Europejski Związek Medycyny Personalizowanej, EPC)
- Badania wielośrodkowe
- Postęp w poznaniu fenotypu biologicznego tego nowotworu
- Poprawa poziomu badań klinicznych i obrazowych technik diagnostycznych
- Poprawa finansowania badań
- Edukacja i promocja problemu