

Kan vi förbättra förutsättningarna för patienter med bukspottkörtelcancer?

En studie om hur mikroskopiska förändringar i levern kan användas till att förutse om bukspottkörtelcancer kommer att sprida sig i kroppen har gjort upptäckter som har potential att förebygga att bukspottkörtel-cancer sprider sig till andra organ. **Linda Bojmar** och **Constantinos Zambirinis** vid Linköpings universitet, har varit med i samarbetet med studien, som letts från Weill Cornell Medicine i USA och publicerats i Nature Medicine.

Bukspottkörtelcancer är en av de sämsta cancerdiagnoserna

Bukspottkörtelcancer är en mycket aggressiv malignitet med dålig prognos. Detta beror inte bara på tumörens aggressiva biologi i allmänhet utan också på dess förmåga att utvecklas på ett kliniskt oupptäckt sätt, vilket gör diagnosen svår. Som ett resultat av detta har upp till ¾ av patienterna metastatisk eller lokalt avancerad icke-resektabel sjukdom vid presentation. Kirurgisk resektion är den enda chansen till långsiktig överlevnad, vilket kan uppnås med en kombination av pankreatektomi och systemisk onkologisk behandling. Även i det ideala fallet med en direkt resektabel tumör, måste patienten genomgå en komplex operation med en perioperativ komplikationsfrekvens på upp till 40–50% och, efter återhämtning, få kombinationskemoterapi för att uppnå en 5-årig total överlevnad på 30–40% (enligt randomiserade kontrollerade studier).

Tyvärr stöter många patienter på olika hinder som, antingen enskilt eller i kombination, leder till sämre

än optimala resultat. Förseningar i diagnos och efterföljande remiss till högt specialiserade centra, infektionskomplikationer relaterade till gallvägsobstruktion och längre än ideala väntetider för operation leder till att flera patienter inte behandlas optimalt. Dessutom resulterar postoperativa komplikationer i förlängd sjukhusvistelse och försämrat allmäntillstånd, samt biverkningar relaterade till systemisk behandling (som vanligtvis ges i maximalt tolererade doser) från suboptimal onkologisk behandling som kompromissar både onkologiska utfall och livskvalitet. Det finns även en möjlighet att den inflammatoriska responsen och den systemiska påverkan som följer vissa av de ovan nämnda processer kan bidra till tumörprogression och metastasering.

Hur kan vi förbättra status quo?

För närvarande behandlas patienter med bukspottkörtelcancer med en "one size fits all"-angreppssätt där behandlingsalgoritmerna främst baseras på anatomiska



För att förbättra patientvården och de onkologiska utfallen behöver vi överväga både tumörens biologiska beteende och metastatisk benägenhet samt värdens status

kriterier för resektion och minimal individualisering. För att förbättra patientvården och de onkologiska utfallen behöver vi överväga både tumörens biologiska beteende och metastatisk benägenhet samt värdens status – inklusive både komorbiditeter och patientens förmåga att montera ett anti-tumörimmunsvär.

Givetvis skulle detta i början kräva läkare som brinner för patientvård och vetenskaplig utveckling, som inte bara följer nationella riktlinjer till punkt och pricka utan också är villiga att samarbeta med patienten för att anpassa behandlingsval och dos samt hitta möjligheter för att driva förändring och göra skillnad.

En kritisk förutsättning för den ovannämnda ”skräddarsydda” tillvägagångssättet för behandling av bukspottkörtelcancer är en djupgående förståelse av tumörbiologi och de lämpliga verktygen för att kvantifiera den. Mycket banbrytande forskning har utförts under de senaste två decennierna som har avslöjat olika avgörande determinanter för pankreatisk karcinogenes och progression. Men hittills har försök att fånga tumörens aggressivitet genom att fokusera på primärtumören – från grundläggande kliniska variabler som tumörstorlek och lymfkörtelinvolvering vid diagnos till mutationsprofilering och transkriptomanalys – inte resulterat i kliniskt tillämpbara biomarkörer även om forskning och ytterligare förfining pågår.

Fokus på "jorden" istället för "fröet": Kan systemisk information bidra?

I vårt senaste arbete tog vi ett annat angreppssätt för att bedöma tumörbiologi genom att fokusera på metastatisk benägenhet och organotropism – tumörens benägenhet att sprida sig till ett organ jämfört med ett annat. Baserat på Stephen Pagets "seed and soil"-teori, som föreslog att metastatiska utfall är ett resultat av en bra match mellan cancercellerna (fröet) och de framtida metastatiska organen (jorden), bestämde vi oss för att studera den pre-metastatiska levern (Figur 1) hos patienter med icke-metastatisk resektabel bukspottkörtelcancer. Tidigare djurstudier har visat att bukspottkörtelcancer frigör faktorer (såsom kemokiner och extracellulära vesiklar) i cirkulationen som kan modulera mikromiljön i avlägsna organ (som levern) och göra dem mottagliga för metastasering – dvs skapa pre-metastatiska nischer. Detta sker genom direkta effekter på de avlägsna organens residenta celler och extracellulär matrix och genom indirekta effekter på benmärgen och andra områden som resulterar i rekrytering av immunceller eller andra celler till det pre-metastatiska organet. Vi hypotiserade att liknande händelser skulle inträffa vid mänsklig bukspottkörtelcancer och genom att studera deras omfattning skulle vi kunna stratifiera patienter i prognostiska undergrupper.

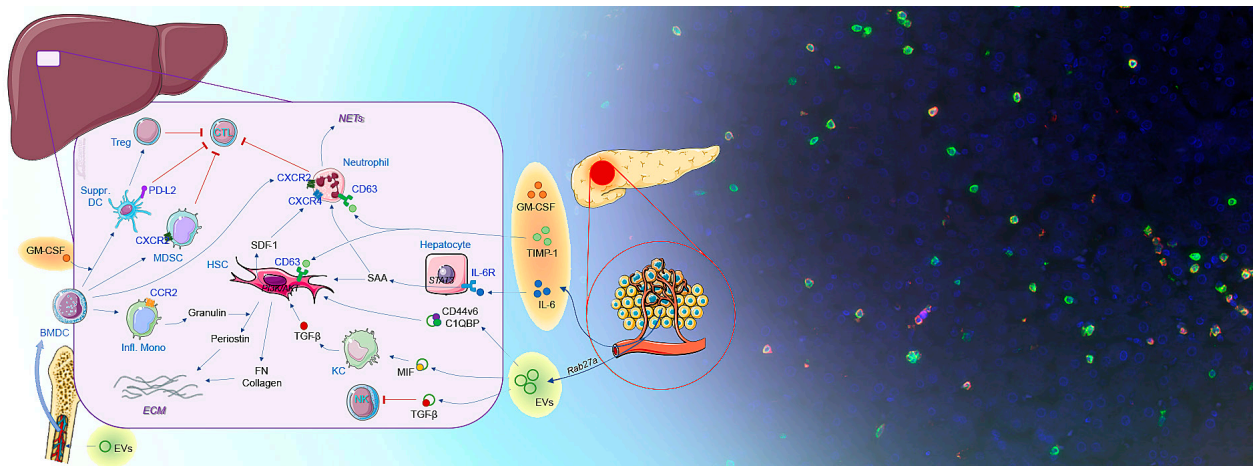
Vi inhämtade intraoperativa leverbiopsier från 49 patienter med lokaliserad resektabel bukspottkörtelcancer som genomgick pankreatektomi med kurativt syfte och som inte hade erhållit tidigare behandling (PaC-gruppen). Som kontroller rekryterades 19 patienter som genomgick pankreatektomi för benigna eller premaligna lesioner (icke-PaC). Vi utförde molekylära, cellulära och metaboliska analyser på levervävnad med särskilt fokus på immunceller. Därefter följdes patienterna prospektivt under en median på tre år och klassificerades i fyra återfallsgrupper: inga tecken på sjukdomsåterfall (NED); extrahepatisk metastasering (EHM); och levermetastasering (LiM) underindeld i tidig (inom 6 månader; LiM<6) och sen (mer än 6 månader efter operation; LiM>6). I linje med vår första hypotes upptäckte vi betydande skillnader i de pre-me-

tastatiska levernarna hos patienter med PaC, jämfört med kontroller, särskilt relaterat till en förhöjd inflammatorisk signatur, som kunde upptäckas på molekylär och cellulär nivå.

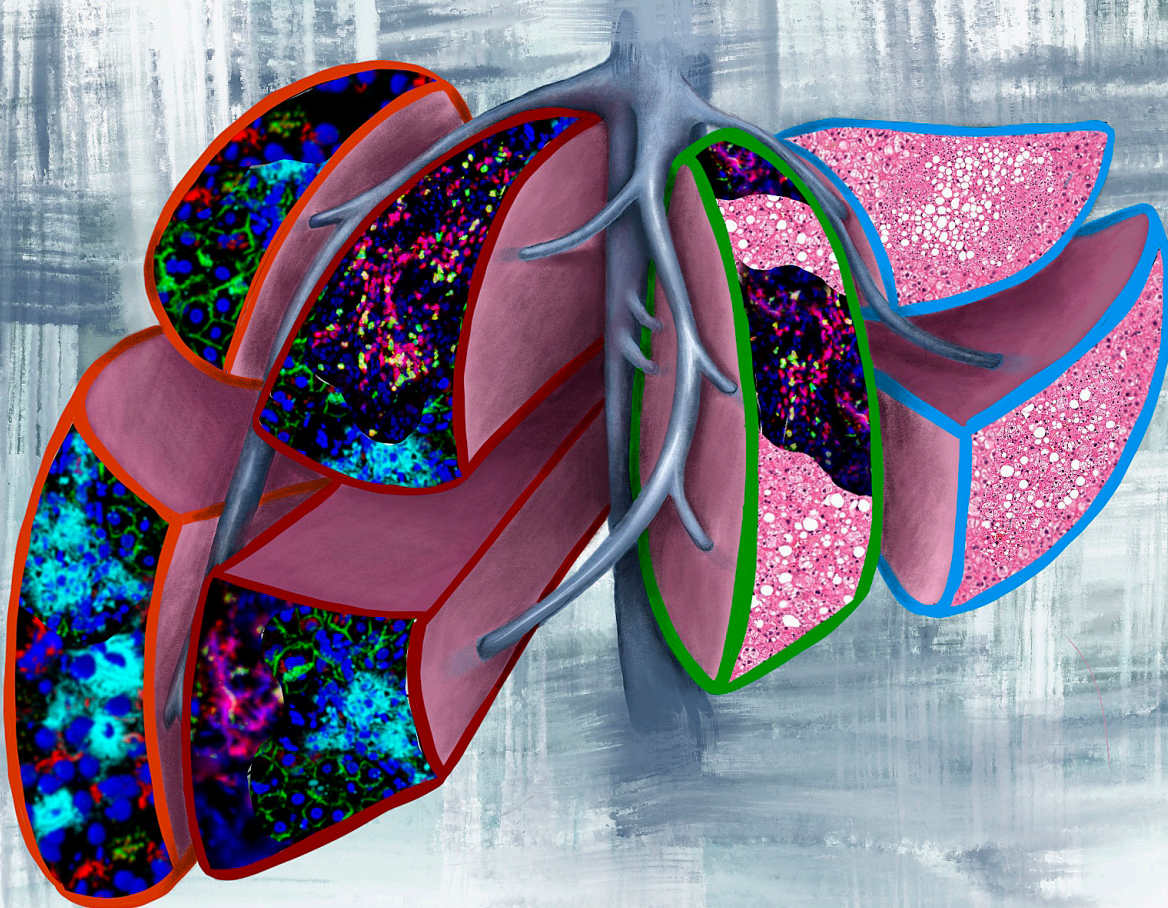
Bland PaC-patienterna noterades de mest uttalade inflammatoriska förändringarna hos patienter som senare utvecklade EHM. Å andra sidan grupperade sig NED och LiM<6 relativt nära varandra från ett inflammationsperspektiv, medan LiM>6 befann sig någonstans däremellan. Ytterligare förändringar bidrog till en bättre förfining av de fyra PaC-undergrupperna: EHM hade ett robust T-cellsinfiltrat i leverparenkymet; LiM<6 levernarna hade uppreglering av Sortilin-genen och framträdande neutrofil extracellulär DNA-nätbildning med dålig T-cellsinfiltration; medan LiM>6 hade en måttlig mängd infiltrerade T-celler men med tecken på metabolisk utmattning som framhövdes av låga kreatinivåer (Figur 2). Vi tolkade dessa fenotyper som anti-metastatiska (EHM) och pre-metastatiska (LiM<6). Vi använde de analyserade leverförändringarna för att utveckla en maskininlärningsmodell som förutsade återfall med en övergripande noggrannhet på 78% och var särskilt exakt för tidiga levermetastaser. Vi genomför nu en större studie baserad vid Linköpings universitet som syftar till att validera och förfinna de ursprungliga fynden från patienter vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center och analyser utförda vid Weill Cornell Medicine, NY, USA, för att förstå hur primärtumörfenotypen interagerar med den pre-metastatiska levermiljön och på så sätt styr det metastatiska utfallet.

Potentiell förbättring i framtiden

Slutligen föreställer vi oss att leverera ett kliniskt tillämpbart verktyg som genom en leverbiopsi vid diagnos skulle kunna förutsäga tidpunkten och lokal(er) för återfall. Sådan information skulle kunna användas för att vägleda beslutsfattande på flera sätt. Å ena sidan skulle patienter med aggressiva tumörer som sannolikt kommer att metastasera tidigt kunna behandlas med aggressiv neoadjuvant behandling och endast genomgå resektion om de inte progresserar. Detta skulle spara dem från en potentiellt morbid och möjligen verknings-



Figur 1: Den pre-metastatiska levern vid bukspottkörtelcancer.



Figur 2: Sammanfattning av fynden från den humana levern vid bukspottkörtelcancer.

Image credit: Vanessa Dudley, Weill Cornell Medicine

lös pankreatektomi och maximera chansen för lämplig onkologisk behandling. Å andra sidan skulle patienter med låg sannolikhet för metastasering (t.ex. NED) kunna säkert gå vidare med direkt resektion. Dessutom kan patienter med en aktiv anti-metastatisk nisch vara mer lämpliga för modaliteter som ytterligare kan förstärka deras aktiva immunsvår, t.ex. genom kombinationer av strålbehandling och immunoterapi, utöver cytostatika. I tillägg till detta kan informationen som tillhandahålls av sådan multimodal profilering också vara tillämplig på patienter med mer avancerade, eller till och med oligometastatiska tumörer, vilket möjliggör urval av patienter med mer indolenta tumörer för aggressiv resektion samt oligometastas-riktad terapi. Slutligen skulle information om förväntat återfall kunna användas för att skraddarsy intensiteten av uppföljning efter resektion. Därför har skraddarsydda behandlingsmetoder stor potential att inte bara optimera terapin och minimera biverkningar utan kan också hjälpa ur ett systemperspektiv att fördela behandlings- och uppföljningsresurser till de som behöver dem mest.

Referenser

Recurrence After Resection of Pancreatic Cancer: Can Radiomics Predict Patients at Greatest Risk of Liver Metastasis? Zambirinis CP, Midya A, Chakraborty J, Chou JF, Zheng J, McIntyre CA, Koszalka MA, Wang T, Do RK, Balachandran VP, Drebin JA, Kingham TP, D'Angelica MI, Allen PJ,

Gönen M, Simpson AL, Jarnagin WR. *Ann Surg Oncol.* 2022 Aug;29(8):4962-4974.

The Liver Pre-Metastatic Niche in Pancreatic Cancer: A Potential Opportunity for Intervention. Gumberger P, Björnsson B, Sandström P, Bojmar L, Zambirinis CP. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 20;14(12):3028.

Multi-parametric atlas of the pre-metastatic liver for prediction of metastatic outcome in early-stage pancreatic cancer. Bojmar L, Zambirinis CP, Hernandez JM, Chakraborty J, Shaashua L, Kim J, Johnson KE, Hanna S, Askan G, Burman J, Ravichandran H, Zheng J, Jolissaint JS, Srouji R, Song Y, Choubey A, Kim HS, Cioffi M, van Beek E, Sigel C, Jessurun J, Velasco Riestra P, Blomstrand H, Jönsson C, Jönsson A, Lauritzen P, Buehring W, Ararso Y, Hernandez D, Vinagolu-Baur JP, Friedman M, Glidden C, Firmenich L, Lieberman G, Mejia DL, Nasar N, Mutvei AP, Paul DM, Bram Y, Costa-Silva B, Basturk O, Boudreau N, Zhang H, Matei IR, Hoshino A, Kelsen D, Sagi I, Scherz A, Scherz-Shouval R, Yarden Y, Oren M, Egeblad M, Lewis JS, Keshari K, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Rajasekhar VK, Healey JH, Björnsson B, Simeone DM, Tuveson DA, Iacobuzio-Donahue CA, Bromberg J, Vincent CT, O'Reilly EM, DeMatteo RP, Balachandran VP, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, Simpson AL, Elemento O, Sandström P, Schwartz RE, Jarnagin WR, Lyden D. *Nat Med.* 2024 Aug;30(8):2170-2180.



Text LINDA BOJMAR

PhD, docent, biträdande universitetslektor,
Linköpings universitet
linda.bojmar@liu.se



Text & foto CONSTANTINOS ZAMBIRINIS

MD, MRes, FSSO, docent, kirurg,
Linköpings universitet, Region Östergötland
constantinos.zambirinis@liu.se