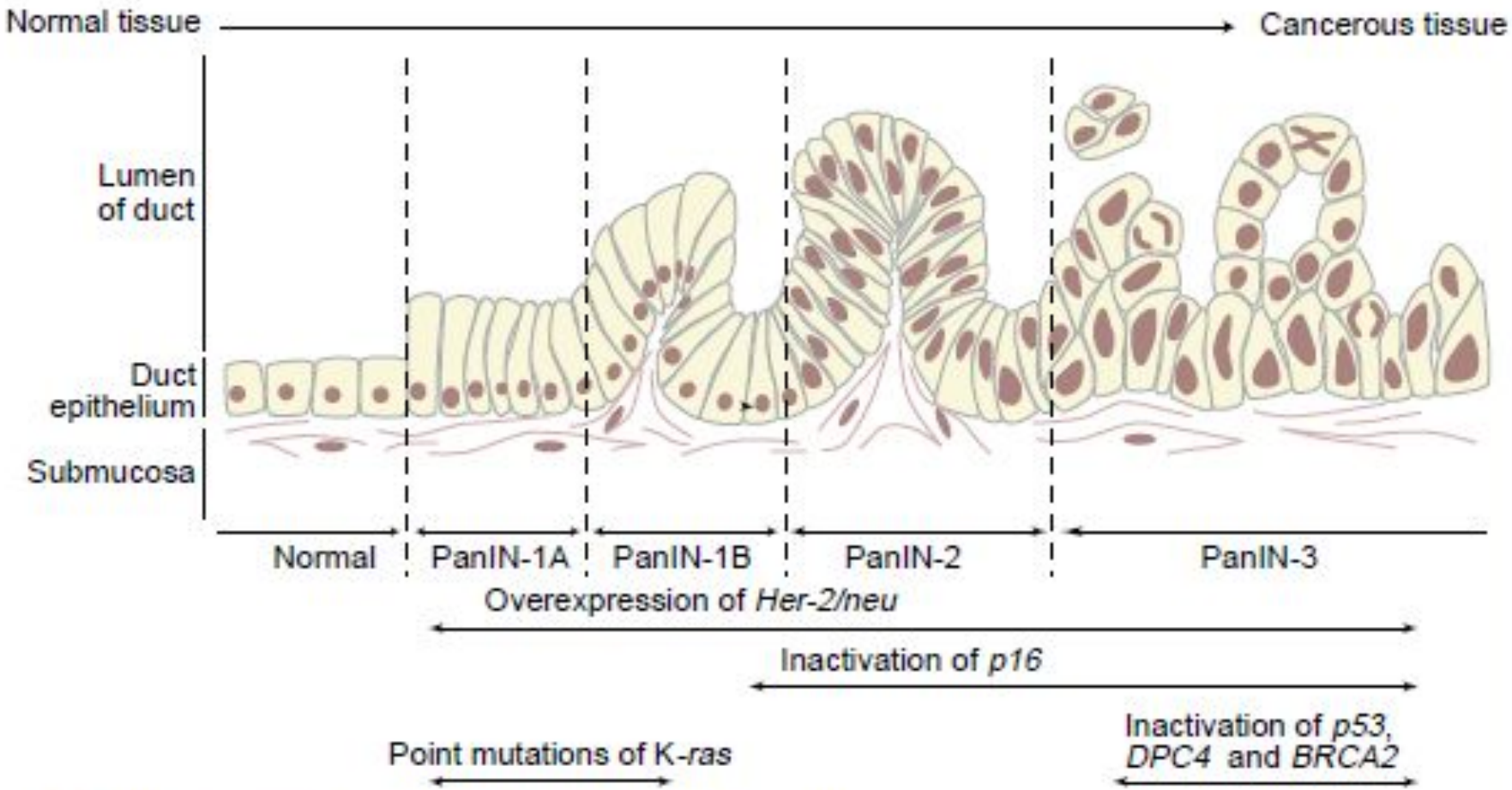
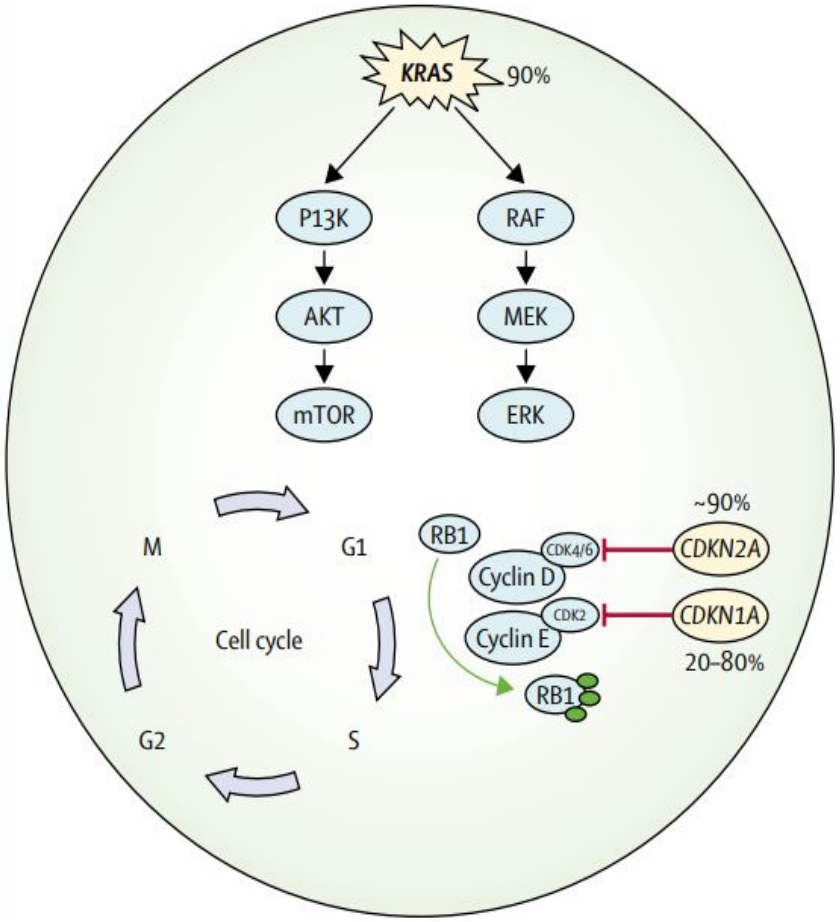
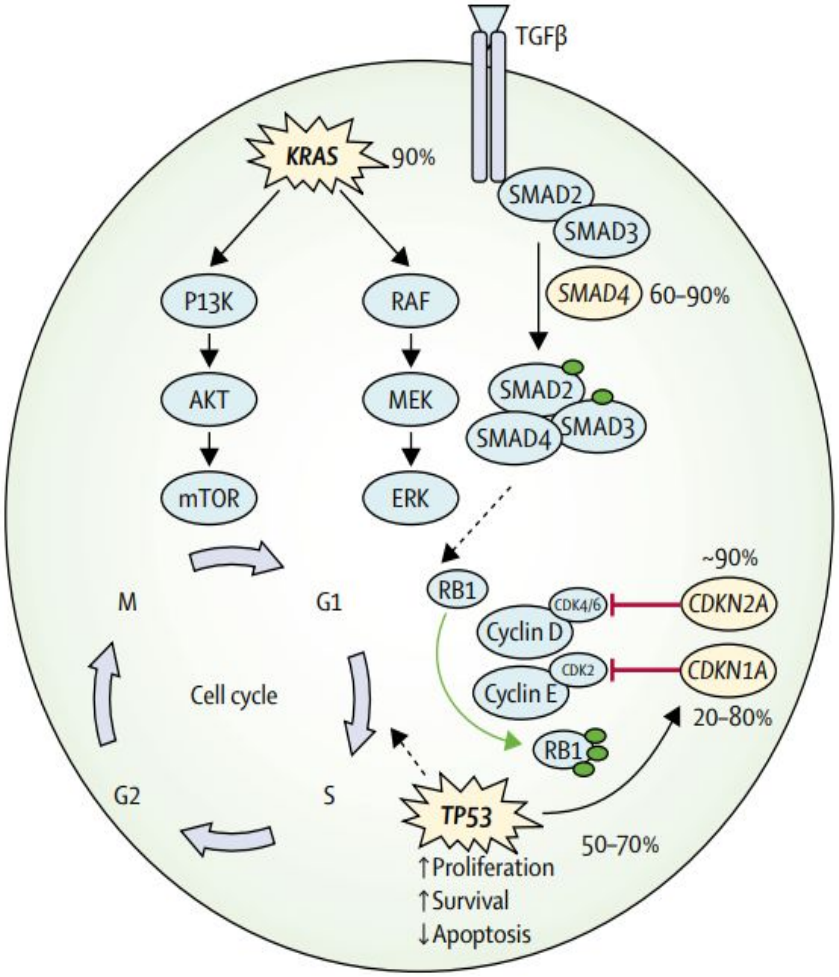
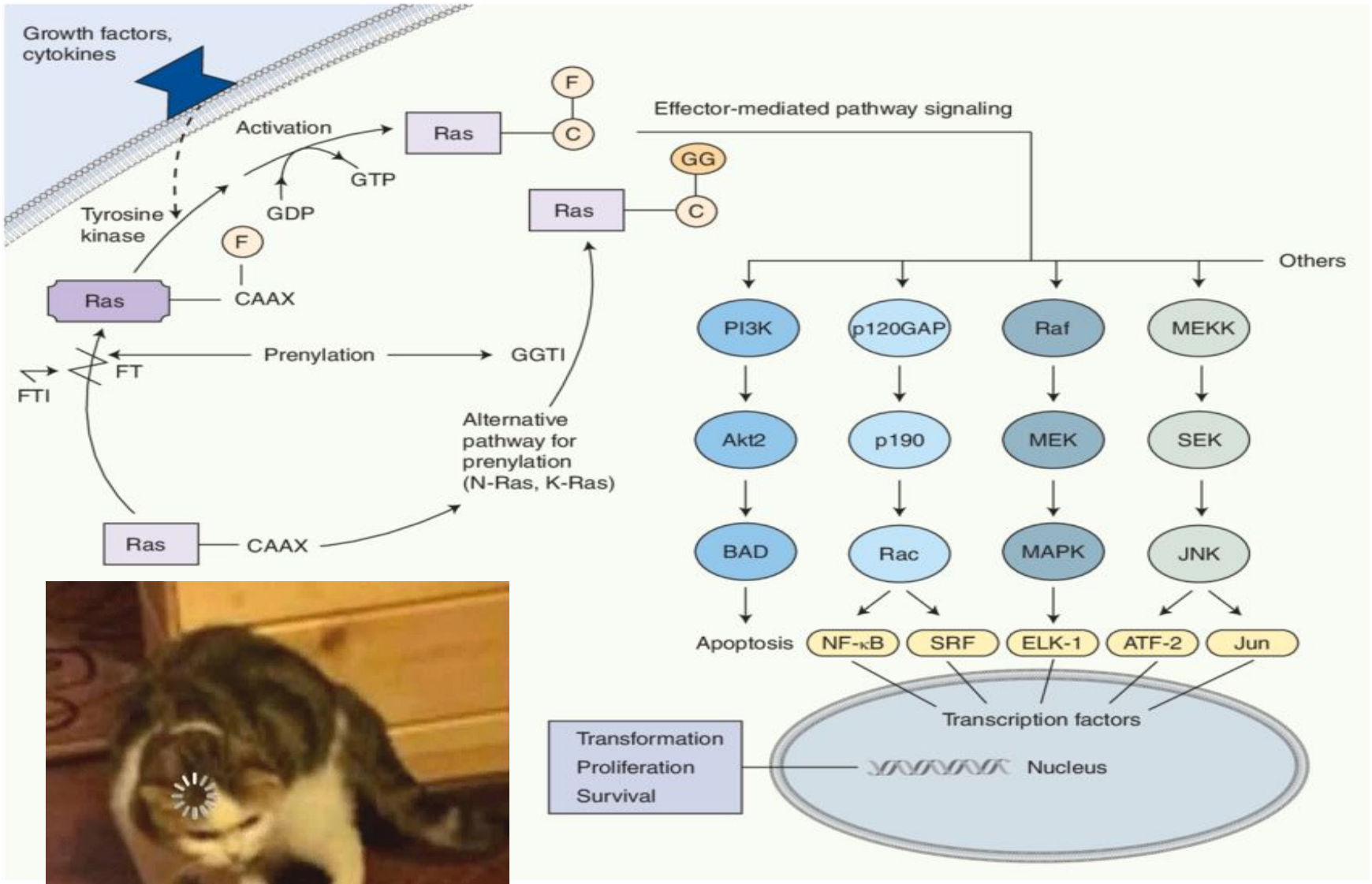


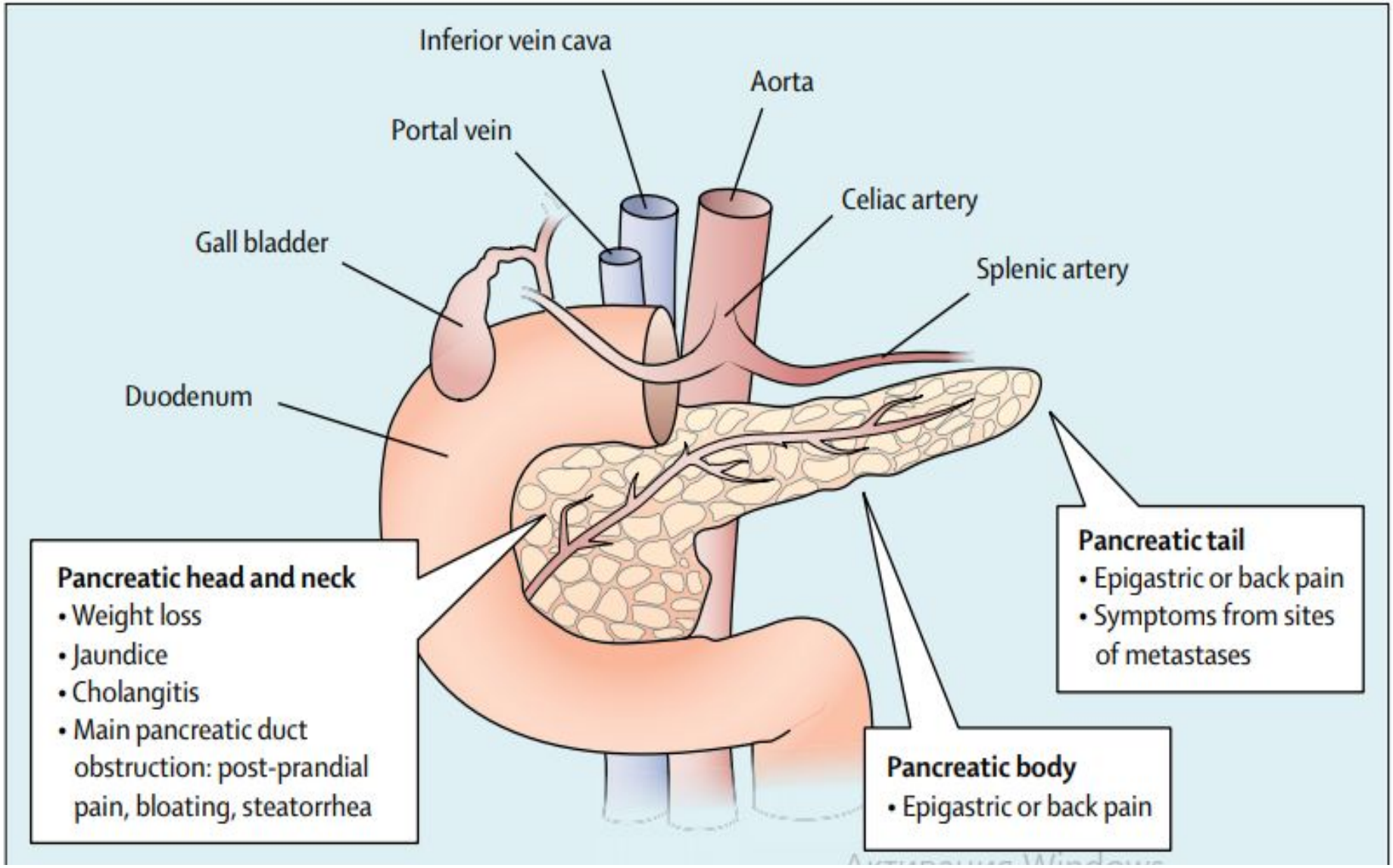
The genetic progression of pancreatic carcinoma


KRAS
90%
P13K
RAF
AKT
MEK
mTOR
ERK
M
G1
RB1
CDK4/6
Cyclin D
CDK2
Cyclin E
~90%
CDKN2A
CDKN1A
20–80%
Cell cycle
RB1
G2
S


TGFβ
KRAS
90%
SMAD2
SMAD3
SMAD4
60–90%
P13K
RAF
AKT
MEK
mTOR
ERK
SMAD2
SMAD4
SMAD3
M
G1
RB1
CDK4/6
Cyclin D
CDK2
Cyclin E
~90%
CDKN2A
CDKN1A
20–80%
Cell cycle
RB1
G2
S
TP53
50–70%
↑Proliferation
↑Survival
↓Apoptosis


Growth factors, cytokines
Activation
GTP
GDP
Tyrosine kinase
Ras
F
C
GG
CAAX
Prenylation
GGTI
FT
FTI
Alternative pathway for prenylation (N-Ras, K-Ras)
Effector-mediated pathway signaling
Others
PI3K
p120GAP
Raf
MEKK
Akt2
p190
MEK
SEK
BAD
Rac
MAPK
JNK
Apoptosis
NF-κB
SRF
ELK-1
ATF-2
Jun
Transcription factors
Nucleus
Transformation
Proliferation
Survival

Не понял
memesmix.net


Inferior vein cava
Aorta
Portal vein
Celiac artery
Gall bladder
Splenic artery
Duodenum
Pancreatic head and neck
• Weight loss
• Jaundice
• Cholangitis
• Main pancreatic duct obstruction: post-prandial pain, bloating, steatorrhea
Pancreatic tail
• Epigastric or back pain
• Symptoms from sites of metastases
Pancreatic body
• Epigastric or back pain

11 Mar 2011 15

11 Ma

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухоль прилежит к ≤ 180° (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухоль прилежит к > 180° окружности
Чревный ствол / печеночная артерия	Не вовлечены	Охват / прилежание к общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Охват опухолью и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена / воротная вена	Проходимы	Окклюзия короткого сегмента с неизмененным сосудом выше и ниже; изолированная окклюзия сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должна быть явно выражена на всех снимках КТ	Окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

Акт

Погранично – резектабельный и нерезектабельный

National Comprehensive Cancer Network®

RESECTABLE DISEASE

- Погранично – резектабельный и нерезектабельный рак ПЖ всегда требует проведения системной терапии (НАПХТ):

- Предпочтите
всех вариант

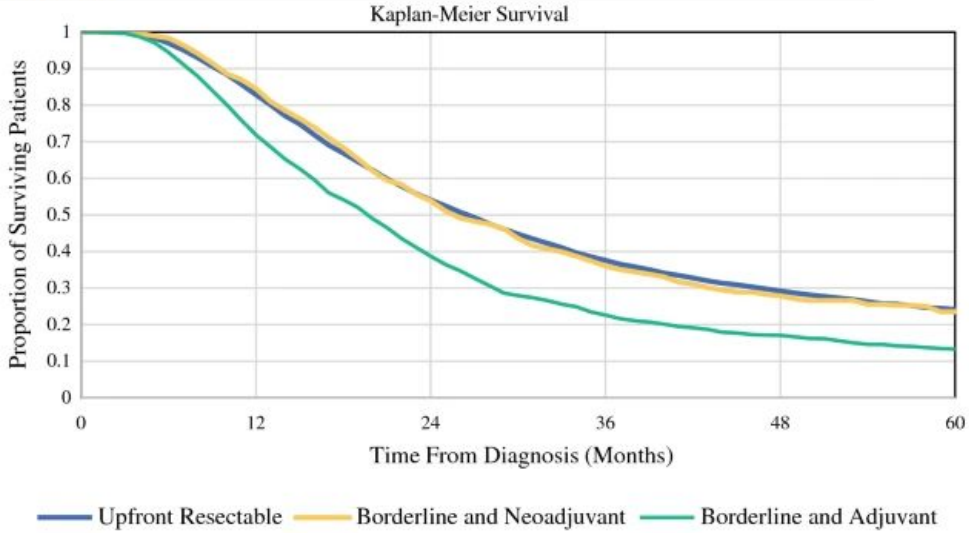
Preferred Regimens

- FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX[a] ± subsequent chemoradiation[b]
- Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel ± subsequent chemoradiation[b]

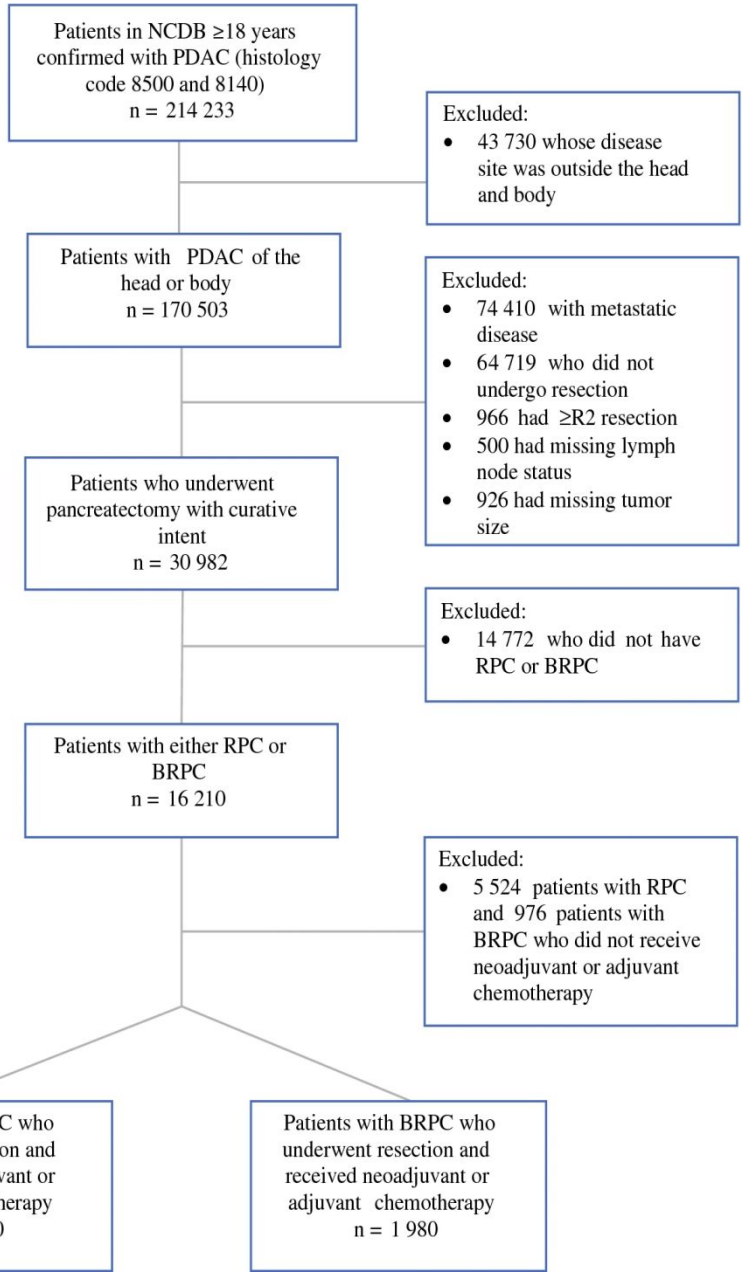
Pancreatic Tumors | Published: 04 December 2019

Neoadjuvant Therapy is Associated with Improved Survival in Borderline-Resectab Pancreatic Cancer

Akhil Chawla MD, George Molina MD, Linda M. Pak MD, Michael Rosenthal MD Joseph D. Mancias MD, PhD, Thomas E. Clancy MD, Brian M. Wolpin MD & Jipi Wang PhD



Number at Risk	0	12	24	36	48	60
Upfront resectable with neoadjuvant and/or adjuvant	7729	6337	3852	2272	1464	986
Borderline with neoadjuvant	890	741	432	231	135	74
Borderline with adjuvant only	1092	775	385	196	130	87



Pancreatic Tumors | Published: 04 December 2019

Neoadjuvant Therapy is Associated with Improved Survival in Borderline-Resectable Pancreatic Cancer

Akhil Chawla MD, George Molina MD, Linda M. Pak MD, Michael Rosenthal MD, Joseph D. Mancias MD, PhD, Thomas E. Clancy MD, Brian M. Wolpin MD & Jiping Wang PhD

- Прогноз для пациентов с операбельным PDAC традиционно считается лучшим по сравнению с пациентами с погранично-операбельным PDAC. Однако представленные здесь результаты демонстрируют, что пациенты с пограничной операцией, получавшие неоадъювантную терапию, показали выживаемость, аналогичную пациентам с операбельным PDAC, несмотря на более агрессивные характеристики в когорте с пограничной операцией – Akhil Chawla MP et all.

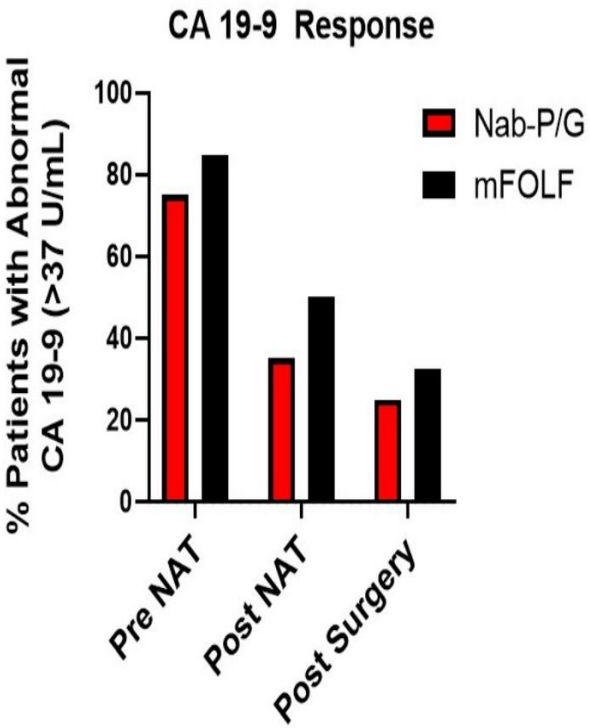
-

Neoadjuvant-modified FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel plus gemcitabine for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer patients who achieved surgical resection

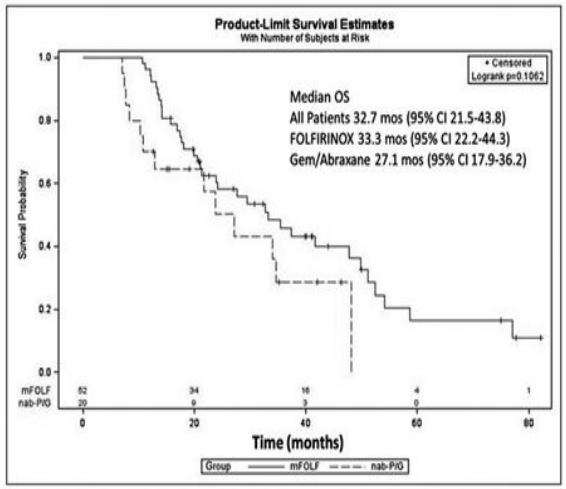
Неоадьювантная терапия местно – распространённого рака поджелудочной железы: новые данные

Adam R. Wolfe, Dhivya Prabhakar, Vedat O. Yildiz, Jordan M. Cloyd, Mary Dillhoff, Laith Abushahin, Dayssy Alexandra Diaz, Eric D. Miller, Wei Chen, Wendy L. Frankel ... See all authors

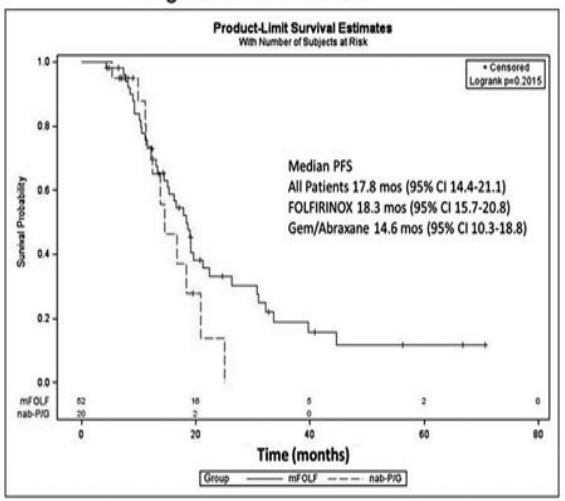
First published: 16 May 2020 | https://doi.org/10.1002/cam4.3075



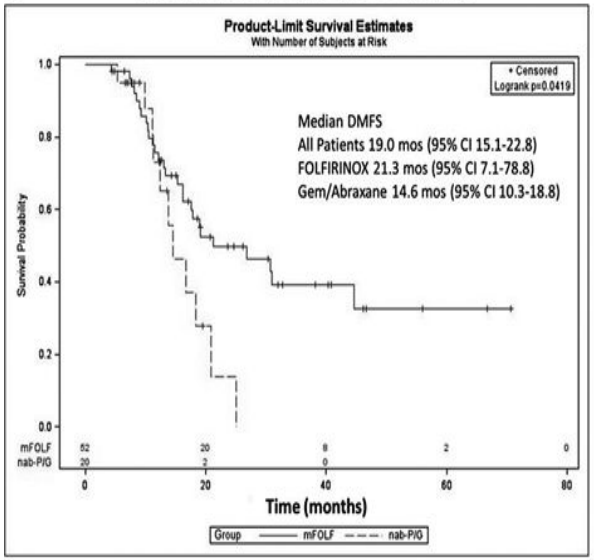
A



C



B

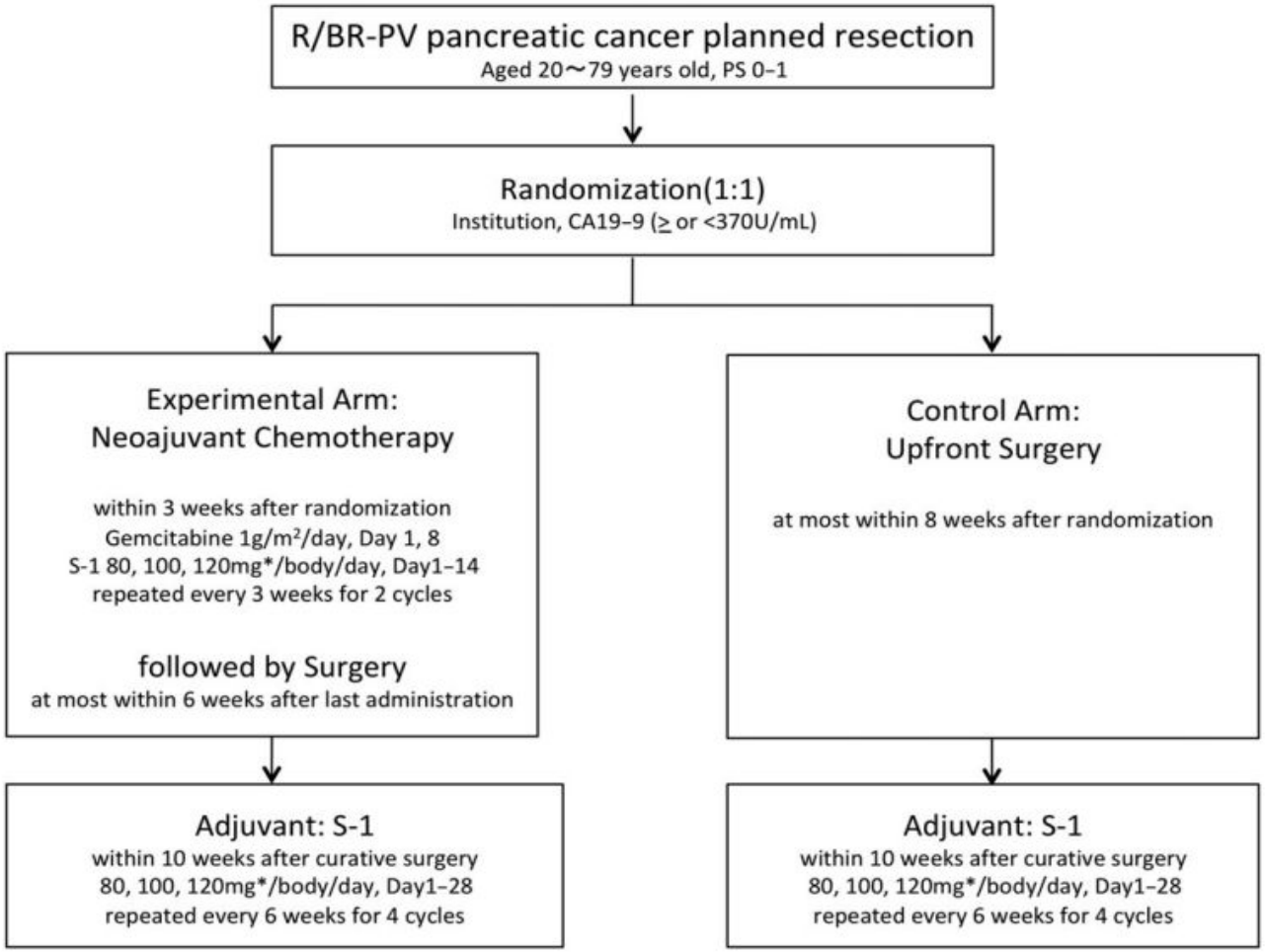


D

Outcome	mFOLF Survival, %	mFOLF [95% CI]	nab-P/G Survival, %	nab-P/G [95% CI]
OS, year				
1	96.1	[0.91 ; 1.01]	70.0	[0.50 ; 0.90]
2	60.3	[0.47 ; 0.74]	50.2	[0.26 ; 0.74]
3	45.8	[0.31 ; 0.60]	28.7	[0.06 ; 0.52]
PFS, year				
1	73.5	[0.61 ; 0.86]	73.0	[0.50 ; 0.96]
2	33.0	[0.19 ; 0.47]	13.9	[-0.09 ; 0.37]
3	18.9	[0.07 ; 0.31]	0.0	NA
DMFS, year				
1	75.6	[0.64 ; 0.88]	73.0	[0.50 ; 0.96]
2	49.6	[0.35 ; 0.65]	13.9	[-0.09 ; 0.37]
3	39.2	[0.23 ; 0.55]	0.0	NA

Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05)

Fuyuhiko Motoi [1], Tomoo Kosuge [2], Hideki Ueno [3], Hiroki Yamaue [4], Sohei Satoi [5],



ASCO Meeting Library

Results:

From January 2013 to January 2016, 364 patients were enrolled in 57 centers (182 to NAC-GS and 182 to Up-S). Of these, two were excluded because of ineligibility, therefore 182 patients in NAC-GS and 180 in Up-S constituted the ITT analysis-set. The median OS was 36.7 months in NAC-GS and 26.6 months in Up-S; HR 0.72 (95% confidential interval 0.55-0.94; p=0.015 [stratified log-rank test]). Grade 3 or 4 adverse events frequently (72.8%) observed in NAC-GS were leukopenia or neutropenia. However, the resection rate, R0 resection rate, and morbidity of the operation were equivalent in the two groups. There was no perioperative mortality in either group.

Conclusions:

This phase III study demonstrated the significant survival benefits of NAC-GS treatment. Therefore, the results indicated that neoadjuvant chemotherapy could be a new standard for patients with resectable PDAC. Clinical trial information: UMIN000009634.

Michiaki Unno et all.,2019

НАПХТ при аденокарциномах поджелудочной железы: 2018

НАПХТ при аденокарциномах поджелудочной железы: 2020

Адъювантная химиотерапия: когда и чем?

National Comprehensive Cancer Network®

RESECTABLE DISEASE

АХТ рекомендована:

- НАПХТ не проводилась
- НАПХТ меньше 6 мес. → АХТ так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес. (те же препараты)
- НАПХТ проводилась; позитивный край резекции R1
- обнаружены метастазы

Preferred Regimens
Gemcitabine/capecitabine
Modified FOLFIRINOX
Other Recommended Regimens
Gemcitabine
5-FU/leucovorin
Continuous infusion 5-FU (CI 5-FU)
Capecitabine

Прогрессирование, mts. ECOG: 0-1

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ РЕЖИМЫ

- FOLFORINOX
- Гемцитабин + nab-паклитаксел

National Comprehensive Cancer Network®

RESECTABLE DISEASE

ДРУГИЕ РЕЖИМЫ:

- Гемцитабин + Эрлотиниб
- Гемцитабин
- Гемцитабин + Капецитабин
- GTX (Гемцитабин+Доцетаксел+Капецитабин)
- 5-ФУ + оксалиплатин

Прогрессирование, mts. ECOG: 2+

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ РЕЖ

- Гемцитабин
- Капецитабин
- 5-фторурацил

ОСОБЫЕ РЕЖИМЫ

- Пембролизумаб *(мутации mismatch репарации, микросателлитная нестабильность)*
- Ларотректениб, Энтректиниб *(мутация в гене NTRK)*

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN

RESECTABLE DISEASE

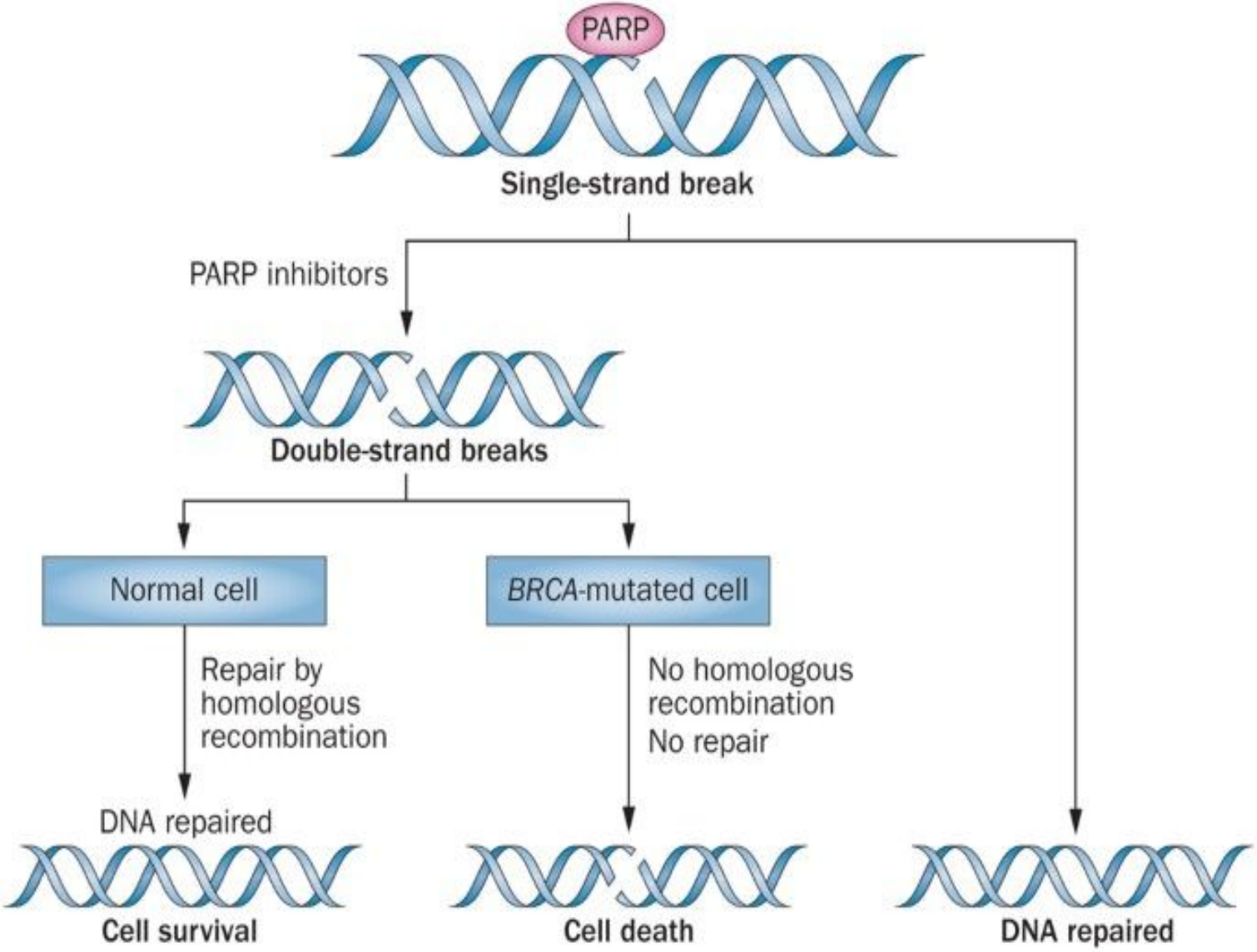
Перспективы

KEYNOTE-158. Роль иммунотерапии в лечении распространённого рака поджелудочной железы

- Оценивалась эффективность пембролизумаба в дозе 200 мг/3 недели для неколоректальных опухолей с дефектами в системе эксцизионной репарации(MSH1, MSH2, PMS2,MSH6) . Aurelien Marabelle et. all
- Для рака поджелудочной железы частота объективного ответа - 20%, что является наихудшим показателем среди всех оцениваемых в исследовании локализаций

Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	–

POLO: есть ли будущее у PARP – ингибиторов?



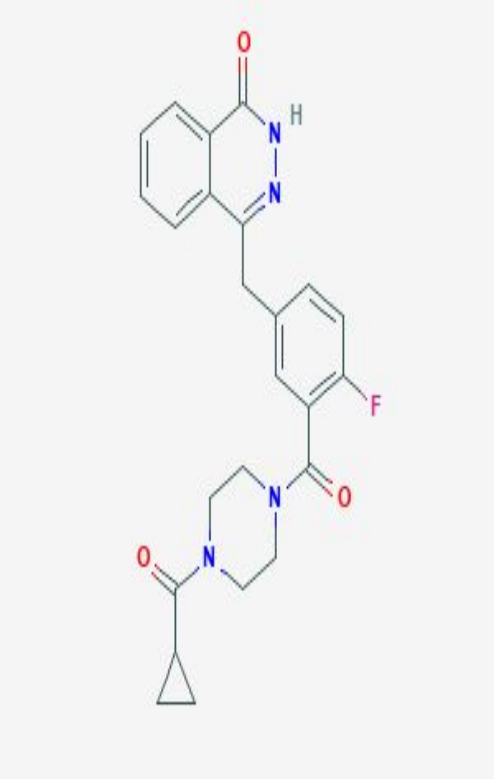
POLO: есть ли будущее у PARP – ингибиторов?

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Talia Golan, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Michele Reni, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Teresa Macarulla, M.D., Ph.D., Michael J. Hall, M.D., Joon-Oh Park, M.D. Ph.D., Daniel Hochhauser, M.D., Ph.D., Dirk Arnold, M.D., Ph.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Anke Reinacher-Schick, M.D., Ph.D., Giampaolo Tortora, M.D., Ph.D., et al.

Олапариб продемонстрировал преимущество в отношении времени без прогрессирования у пациентов с метастатической BRCA – обусловленной карциномой поджелудочной железы по сравнению с плацебо



POLO - study

Study design

≥16 weeks | 4–8 weeks | Follow-up

First-line chemotherapy → Randomization → Maintenance treatment → Discontinuation

Key eligibility criteria

Metastatic pancreatic cancer

Deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation

≥16 weeks first-line platinum-based chemotherapy with no limit to duration, without progression (CR, PR or SD)*

Randomized 3:2

No stratification factors

Olaparib tablets 300 mg bid

or

Placebo

Until investigator-assessed disease progression or unacceptable toxicity

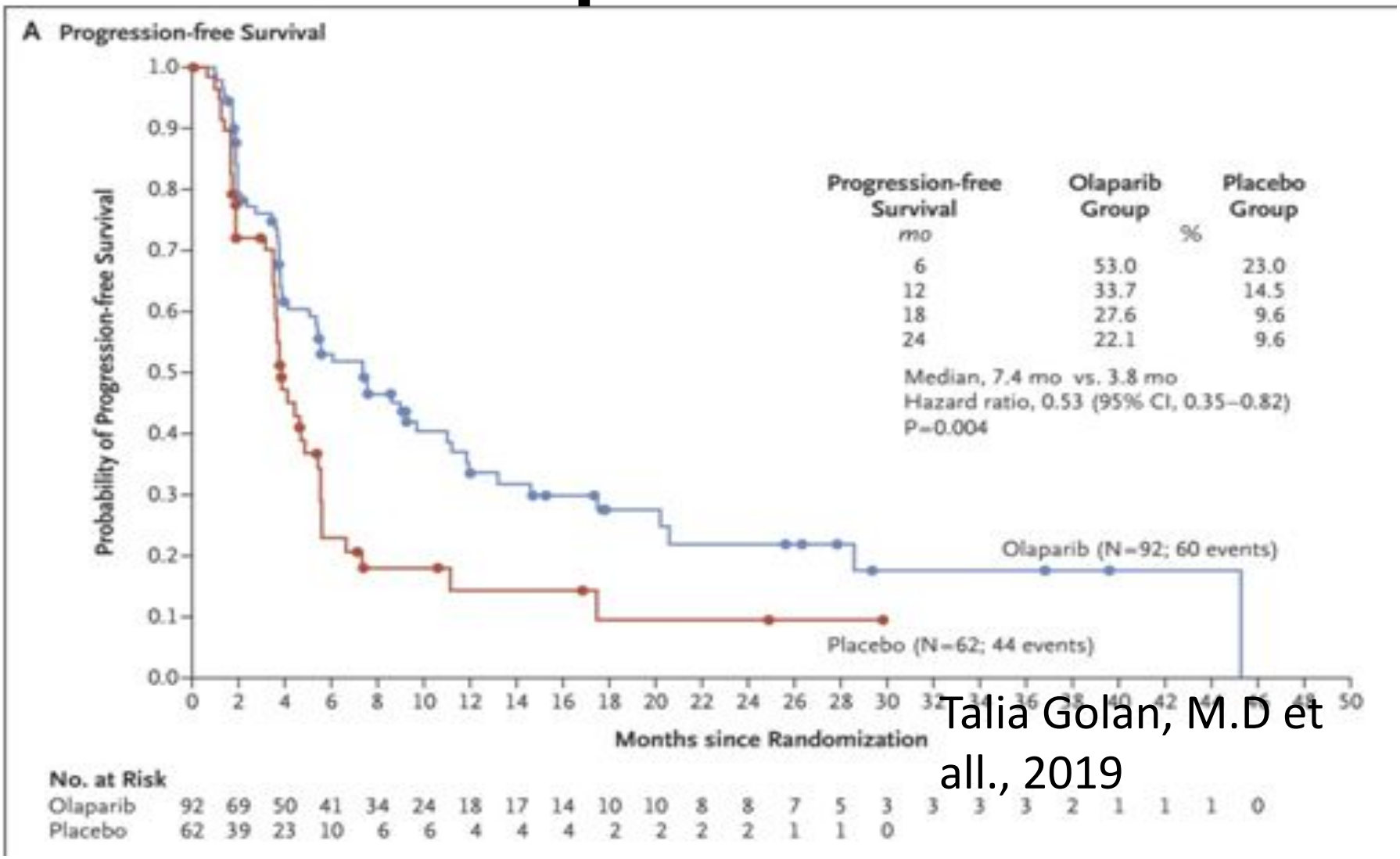
38% of gBRCAm patients had disease progression, were ineligible, or declined randomization

Talia Golan, M.D et all., 2019

*There was no maximum limit to the duration of first-line chemotherapy. bid, twice daily; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease

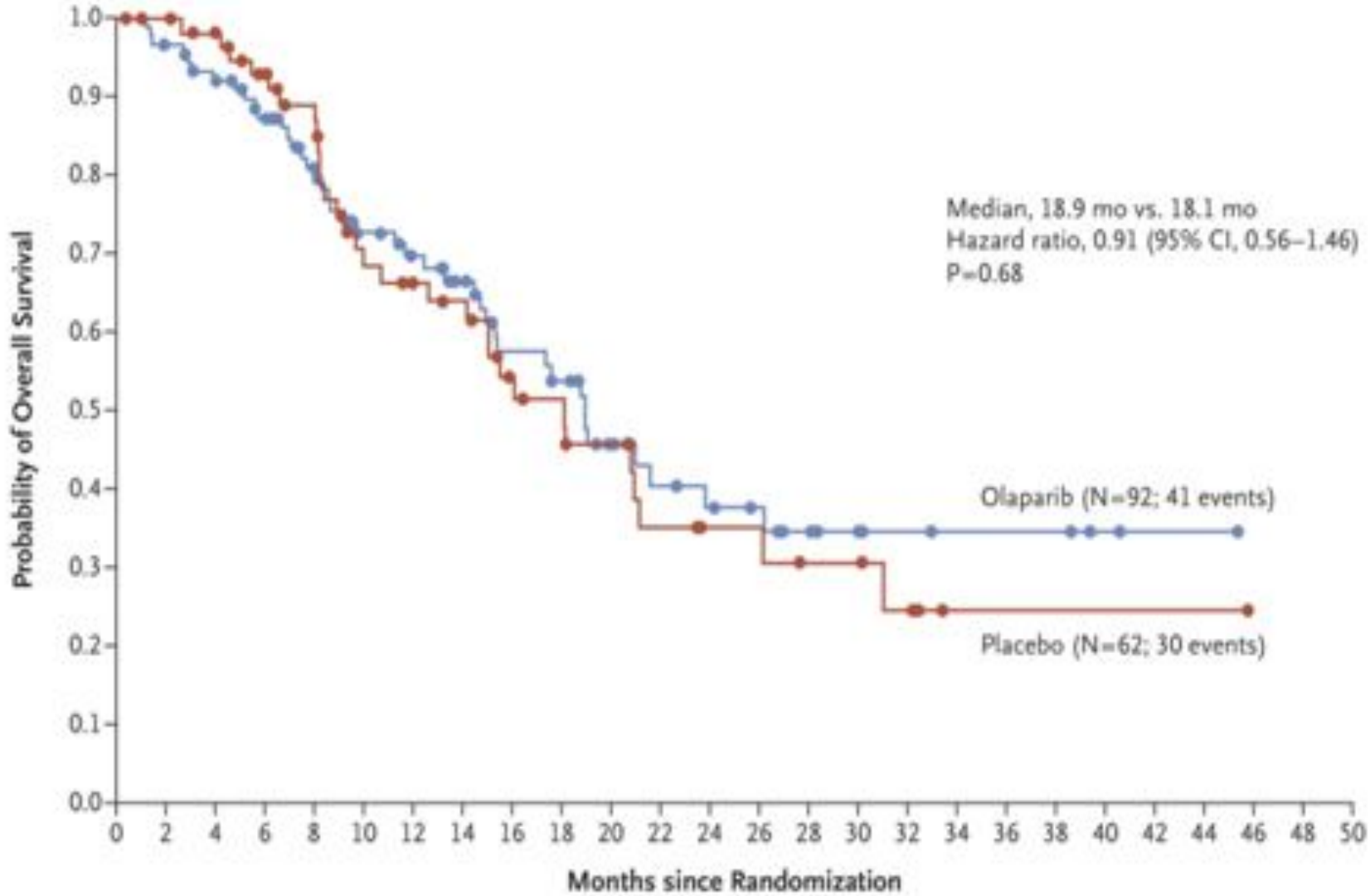
Slides are the property of the author, permission required for reuse.

POLO: есть ли будущее у PARP – ингибиторов?



Talia Golan, M.D et all., 2019

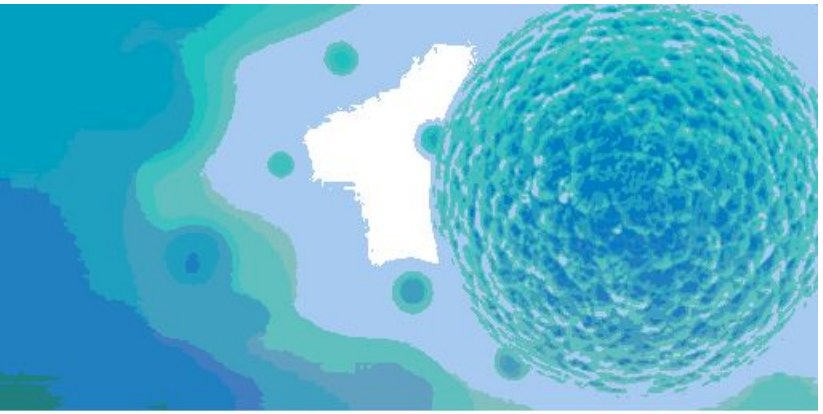
B Overall Survival



No. at Risk

Olaparib	92	87	80	71	61	51	46	39	31	28	20	16	14	12	9	6	5	4	4	4	2	1	1	0
Placebo	62	60	56	50	44	32	29	27	20	18	14	10	8	8	6	6	4	1	1	1	1	1	1	0

Oncology Reports



Synergistic activity of agents targeting growth factor receptors, CDKs and downstream signaling molecules in a panel of pancreatic cancer cell lines and the identification of antagonistic combinations: Implications for future clinical trials in pancreatic cancer

Open Access

Authors: Tanzeel Khan, Alan M. Seddon, Angus G. Dalgleish, Said Khelwatty, Nikolaos Ioannou, Satvinder Mudan, Helmout Modjtahedi

View Affiliations

Published online on: October 22, 2020 https://doi.org/10.3892/or.2020.7822

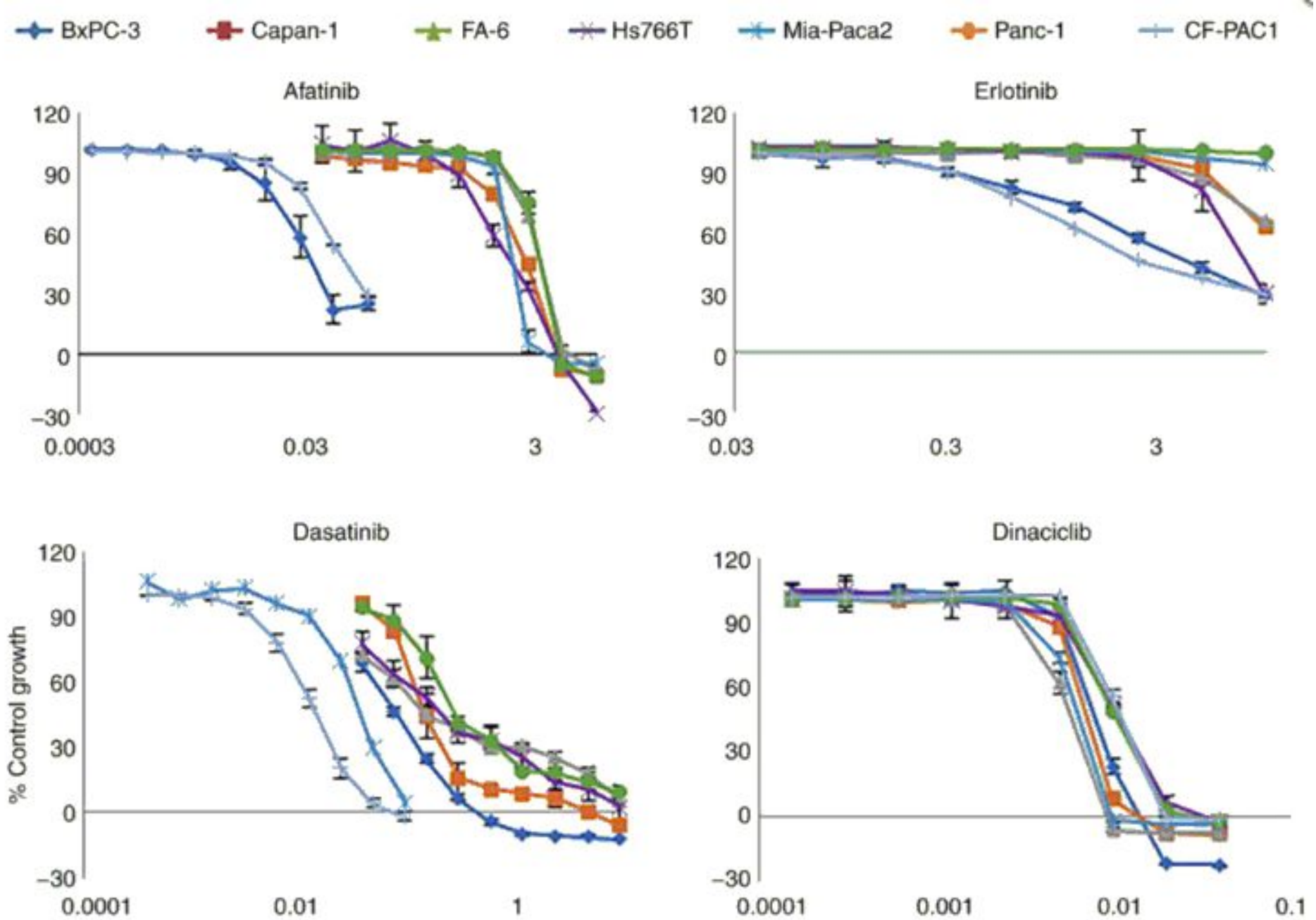
Pages: 2581-2594

Copyright: © Khan et al. This is an open access article distributed under th

SPANDIDOS PUBLICATIONS

Результаты

- Динациклиб (CDK ингиб) – самый мощный
- Дазатиниб (SRC)
- Гемцитабин
- Афатиниб (EGFR)
- Афатиниб+ Дазатиниб
- Гемцитабин + Дазатиниб


BxPC-3
Capan-1
FA-6
Hs766T
Mia-Paca2
Panc-1
CF-PAC1
Afatinib
Erlotinib
Dasatinib
Dinaciclib
% Control growth
120
90
60
30
0
−30
0.0003
0.03
3
0.3
0.0001
1
0.001
0.1

- Это работает у клеток! □ дальнейшее изучение терапевтического потенциала этих комбинаций в будущих клинических испытаниях при РПЖ