

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów na całym świecie, zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn (łącznie ok. 20% zgonów z powodu nowotworów). Jedyne ok. 15% przypadków tej choroby jest diagnozowanych we wczesnym stadium, gdzie możliwe jest skuteczne leczenie, podczas gdy blisko 60% przypadków jest diagnozowanych w stadium uogólnionym z bardzo złym rokowaniem. Racjonalną strategią zmniejszenia śmiertelności z powodu raka płuca, poza programami walki z nikotynizmem (będącym głównym czynnikiem etiologicznym tego nowotworu), jest wprowadzenie badań przesiewowych w grupie wysokiego ryzyka, umożliwiających wczesne wykrycie tej choroby. Obecnie jedynym dostępnym narzędziem pozwalającym na wczesne wykrycie raka płuca w badaniu przesiewowym jest nisko-dawkowa tomografia komputerowa (ND-TK). Wadą badania ND-TK jest jednak duża liczba wyników fałszywie pozytywnych: w grupie osób wysokiego ryzyka (intensywni palacze w wieku powyżej 50 lat) zmiany obrazowe wykrywa się u 30-50% uczestników, podczas gdy nowotwór potwierdzany jest w dalszej diagnostyce u 1-2% uczestników badania. Szacuje się, że większość uczestników badań przesiewowych, u których w obrazie ND-TK wykryto zmiany płucne, poddawanych jest niepotrzebnym (a potencjalnie groźnym dla zdrowia) procedurom diagnostycznym i chirurgicznym. Problem ten, poza kwestiami ekonomicznymi, jest głównym źródłem wątpliwości dotyczących zasadności powszechnego wprowadzenia tej metody badań przesiewowych. Możliwą strategią zwiększenia efektywności i wiarygodności badania przesiewowego wykorzystującego ND-TK jest połączenie badania obrazowego z badaniem biomarkerów. Hipotetyczny biomarker mógłby posłużyć do pre-selekcji w grupie wysokiego ryzyka kandydatów do badania obrazowego, lub oszacowania ryzyka raka w sytuacji wykrycia nieokreślonych zmian obrazowych w badaniu ND-TK. Potencjalnymi biomarkerami raka płuca o możliwym zastosowaniu do jego wczesnego wykrywania są czynniki obecne w płynach ustrojowych, przede wszystkim we krwi, m.in. krążące komórki nowotworowe, wolny krążący DNA, auto-przeciwciała, oraz składniki proteomu, peptydomu i miR-omu surowicy. W tej chwili uważa się jednak, że żaden z proponowanych biomarkerów molekularnych nie znajdzie zastosowania jako samodzielny test diagnostyczny umożliwiający wczesne wykrycie raka płuca, a jego użycie powinno być połączone z analizą cech obrazu TK i innych parametrów klinicznych. Obiecującym źródłem potencjalnych biomarkerów nowotworowych są składniki metabolomu, a szereg opublikowanych prac wskazujących na możliwość wykorzystania metabolitów obecnych w surowicy/osoczu krwi do wczesnego diagnozowania raka płuca. Ponadto, zainteresowanie badaczy w obszarze onkologii molekularnej skierowane jest obecnie na egzosomy, małe (ok. 100 nm) obłonione pęcherzyki swoście uwalniane przez wiele typów komórek (w krwi chorych z nowotworami wykrywa się obecność egzosomów uwalnianych przez komórki nowotworowe). W egzosomach obecne są m.in. składniki metabolomu, proteomu i miR-omu swoiste dla typu komórki. Tak więc wykorzystanie do badań molekularnych zawartości egzosomów izolowanych z surowicy krwi powinno zwiększyć prawdopodobieństwo wykrycia czynników swoistych dla komórek nowotworowych (w stosunku do analizy pełnej surowicy, gdzie czynniki swoiste dla komórek nowotworowych obecne są w wielokrotnie większym rozcieńczeniu). Niezależnie od poszukiwań kandydatów na biomarkery wczesnego raka płuca prowadzone są prace mające na celu zwiększenie wartości predykcyjnej samego badania ND-TK. Próby te prowadzone są w kontekście tzw. radiomiki, czyli strategii zastosowania zaawansowanych algorytmów analizy obrazu, umożliwiających precyzyjną i ilościową analizę wszystkich zarejestrowanych cech obrazu TK - taka kompleksowa analiza danych obrazowych umożliwia stworzenie tzw. sygnatury radiomicznej.

Celem proponowanego projektu jest zweryfikowanie hipotezy, że w surowicy (m.in. w egzosomach uwalnianych do krwiobiegu przez komórki rakowe) można wykryć cechy molekularne (metaboliczne) charakterystyczne dla choroby nowotworowej, a ich skojarzenie z parametrami „radiomicznymi” określonymi na podstawie badania obrazowego może pozwolić na bardziej czułe i swoiste określenie ryzyka wczesnego raka płuca. Proponowany projekt realizowany będzie przez konsorcjum naukowe, w skład którego wchodzi Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Gliwicach, Gdański Uniwersytet Medyczny i Politechnika Śląska. W ramach projektu realizowane będą następujące przedsięwzięcia: (i) zidentyfikowanie w metabolomie surowicy krwi składników charakterystycznych dla osób z wczesnym rakiem płuca, (ii) zbadanie obecności w egzosomach surowicy składników metabolomu, proteomu i miR-omu charakterystycznych dla wczesnego raka płuca, (iii) opracowanie i przetestowanie algorytmów umożliwiających stworzenie radiomicznej sygnatury wczesnego raka płuca, (iv) opracowanie i przetestowanie modelu umożliwiającego połączenie molekularnej i radiomicznej sygnatury wczesnego raka płuca. W projekcie zostaną wykorzystane próbki materiału biologicznego oraz zestawy danych zebrane w trakcie realizacji populacyjnych badań przesiewowych prowadzonych przez Gdański Uniwersytet Medyczny (w badaniach tych uczestniczyło ponad 15.000 osób, a rak płuca zdiagnozowano u około 500 uczestników).

W wyniku projektu w znaczącym stopniu zostanie uzupełniona i rozszerzona wiedza na temat molekularnych i patologicznych mechanizmów rozwoju raka płuca. Ponadto, opracowana w ramach projektu sygnatura molekularno-radiomiczna wczesnego raka płuca będzie miała potencjalne znaczenie aplikacyjne jako podstawa testu diagnostycznego o możliwym zastosowaniu w populacyjnych badaniach przesiewowych. Możliwość wprowadzenia bardziej efektywnego badania przesiewowego w grupie osób wysokiego ryzyka raka płuca miałaby fundamentalne znaczenie dla możliwości skutecznego leczenia tej choroby, czyli dla problematyki o strategicznym znaczeniu zdrowotnym i socjo-ekonomicznym.