



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Molekulārie faktori aizkuņģa dziedzerā vēža audos

Ilze Štrumfa, Zane Simtniece,
Arnis Āboliņš, Andrejs Vanags,
Jānis Gardovskis

Rīga, Latvija

2012



Problēmas aktualitāte

Aizkuņģa dziedzera vēzis ir agresīvs audzējs ar nopietnu prognozi:

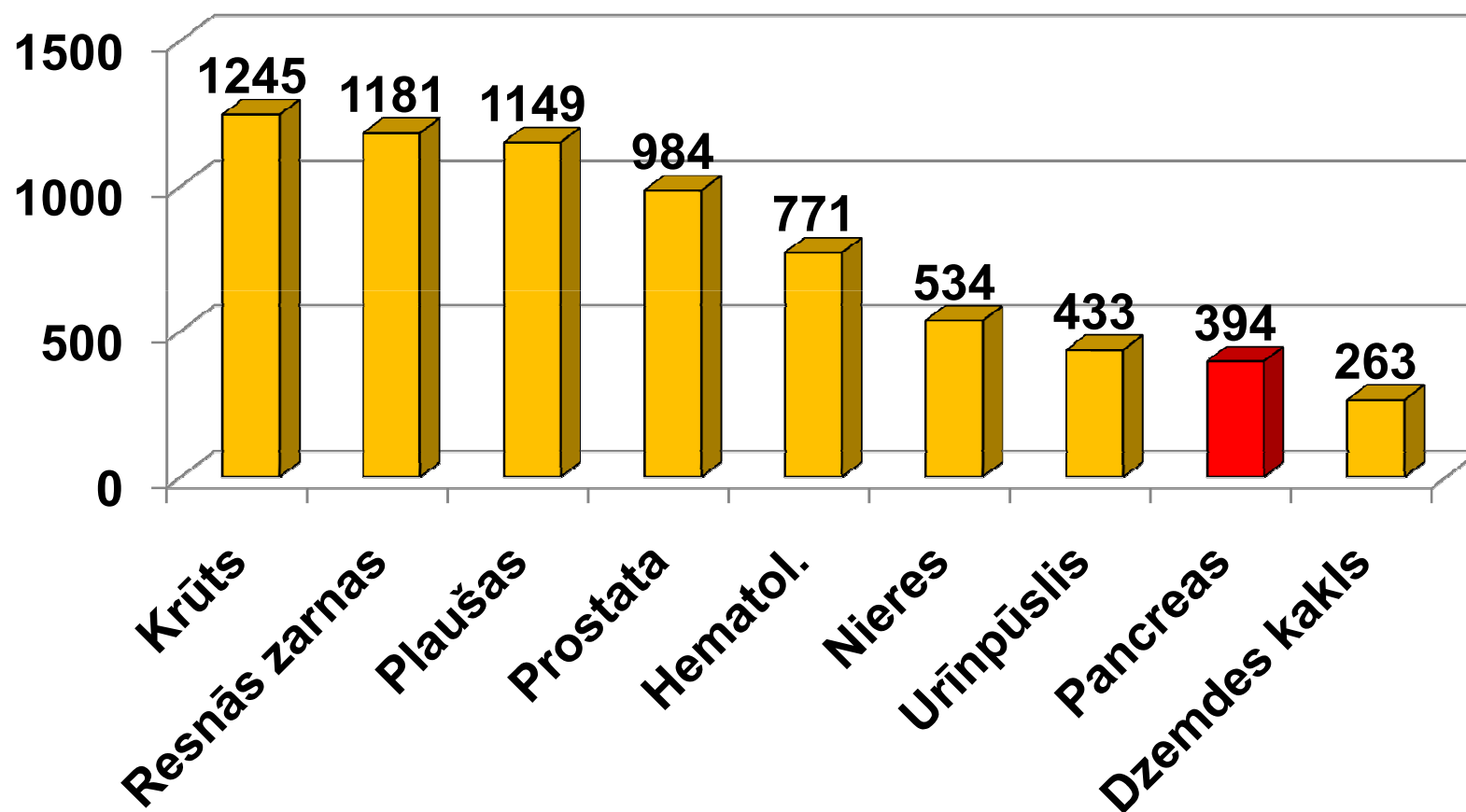
- 5 gadu dzīvildze radikāli operētiem pacientiem 5% (*Bilimoria et al.*, 2007; *Carpelan-Holmstrom et al.*, 2005)
- 5 gadu dzīvildze inoperabliem pacientiem 0,6-3,8%
- Ķīmijterapijai ar 5-fluoruracilu vai gemcitabīnu ir pozitīvs klīniskais efekts 10% gadījumu (*Kloppel et al.*, 2000)
- Izolēta staru terapija nav efektīva (*Kloppel et al.*, 2000)



Problēmas aktualitāte: aizkuņģa dziedzera vēža biežums

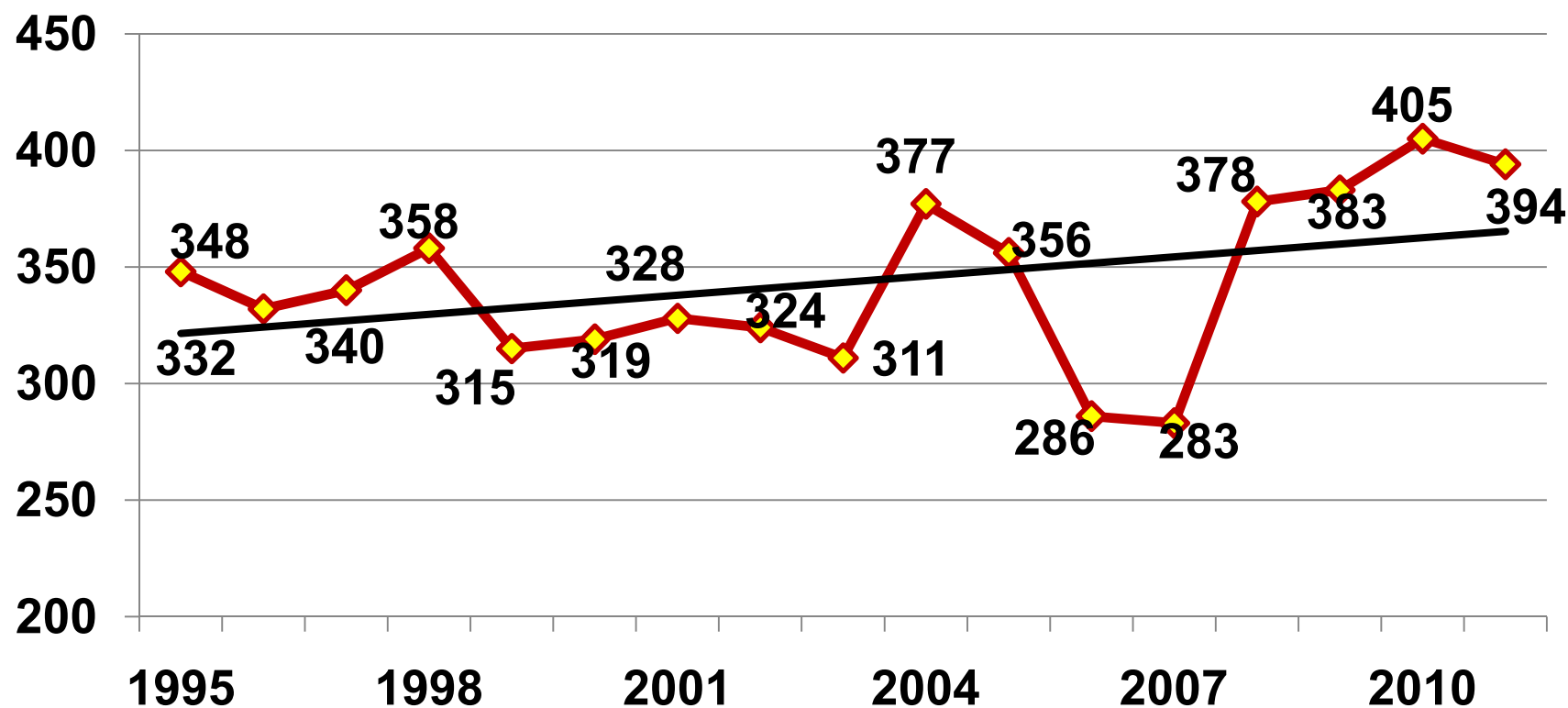
- 277 000 jaunu gadījumu pasaulē 2008. g.:
13. biežākais audzējs (*Parkin et al., 2012*)
- Latvijā 2008.g. – 378 jauni aizkuņģa
dziedzera vēža gadījumi (LR Centrālā statistikas
pārvalde)
- Onkoloģiskās mirstības aspektā aizkuņģa
dziedzera vēzis ieņem 9. vietu pasaulē un
6. vietu – Eiropā (*Ferlay et al., 2010*)

Problēmas aktualitāte: aizkuņģa dziedzera vēža biežums Latvijā



Dati – LR Centrālā statistikas pārvalde,
2011. gada dati, skatīti 15.09.2012.

Aizkuņģa dziedzera vēža biežuma dinamika Latvijā



Dati – LR Centrālā statistikas pārvalde, 15.09.2012.



Molekulārie faktori aizkuņģa dziedzera vēža audos

- Vimentīns
- CD44
- Saistās ar rezistenci pret ķīmijterapiju, metastāžu attīstību, zemāku dzīvildzi (*Krantz et al., 2010; Handra-Luca et al., 2011*)
- Maz pētījumu aizkuņģa dziedzera vēža audos



Pētījuma mērķis

Raksturot noteiktu molekulāro faktoru / proteīnu ekspresijas biežumu aizkuņģa dziedzera vēža audos;

Noteikt Latvijas pacientu dzīvildzi pēc potenciāli radikālas aizkuņģa dziedzera vēža operācijas un dzīvildzi ietekmējošos molekulāros faktorus.



Materiāli un metodes (I)

- Pētījuma **uzbūve** – retrospektīvs pētījums
- **Apjoms:** 63 secīgi, potenciāli radikāli operēti aizkuņģa dziedzera duktālas adenokarcinomas gadījumi (2004 – 2012)
- **Analizētie parametri:**
 - ✓ Pacienta vecums,
 - ✓ Operācijas veids,
 - ✓ Audzēja raksturojums TNM klasifikācijā,
 - ✓ Audzēja stadija,
 - ✓ Audzēja diferenciācijas pakāpe (G),
 - ✓ Rezekcijas līnijas stāvoklis (R),
 - ✓ Molekulārais raksturojums



Materiāli un metodes (II)

■ Imūnhistoķīmiskā vizualizācija

Antigēns	Antivielas raksturojums	Klons
Ki-67	MMAH	MIB-1
p53	MMAH	DQ-7
Vimentīns	MM	V9
CD44	MMAH	DF1485

MMAH – monoklonāla peles antiViela pret cilvēka antigēnu

MM – monoklonāla peles antiViela



Materiāli un metodes (II)

■ Imūnhistoķīmiskā vizualizācija

Antigēns	Antivielas raksturojums	Klons
Ki-67	MMAH	MIB-1
p53	MMAH	DQ-7
Vimentīns	MM	V9
CD44	MMAH	DF1485
CD34	MMAH	QBEnd10
NCAM s. CD56	MMAH	123C3
COX-2	MMAH	CX-294
E-kadherīns	MMAH	NCH-38

MMAH – monoklonāla peles antiViela pret cilvēka antigēnu

MM – monoklonāla peles antiViela



Materiāli un metodes (III)

- Pacientu dzīvildze tika izvērtēta, izmantojot *Kaplan-Meier* metodi
- Datu statistiska apstrāde
 - 95% ticamības intervāla (TI) noteikšana, pielietojot CIA programmatūru (*Altman et al.*, 2005);
 - *Log-rank test*
 - *Cox regression*
 - *T-test*
 - *Spearman's rank correlation*
 - $p < 0,05$
- Pētījuma veikšanai tika iegūta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja



Rezultāti un diskusija (I)

- Pacientu vidējais vecums 63,2 gadi (95% TI: 60,5 – 65,9)
- Citos pētījumos iekļauto pacientu vidējais vecums:
 - 60,5 – 65 gadi (*Masugi et al.*, 2010; *An et al.*, 2012; *Ruckert et al.*, 2012)
 - 67 gadi (*Yang et al.*, 2010)



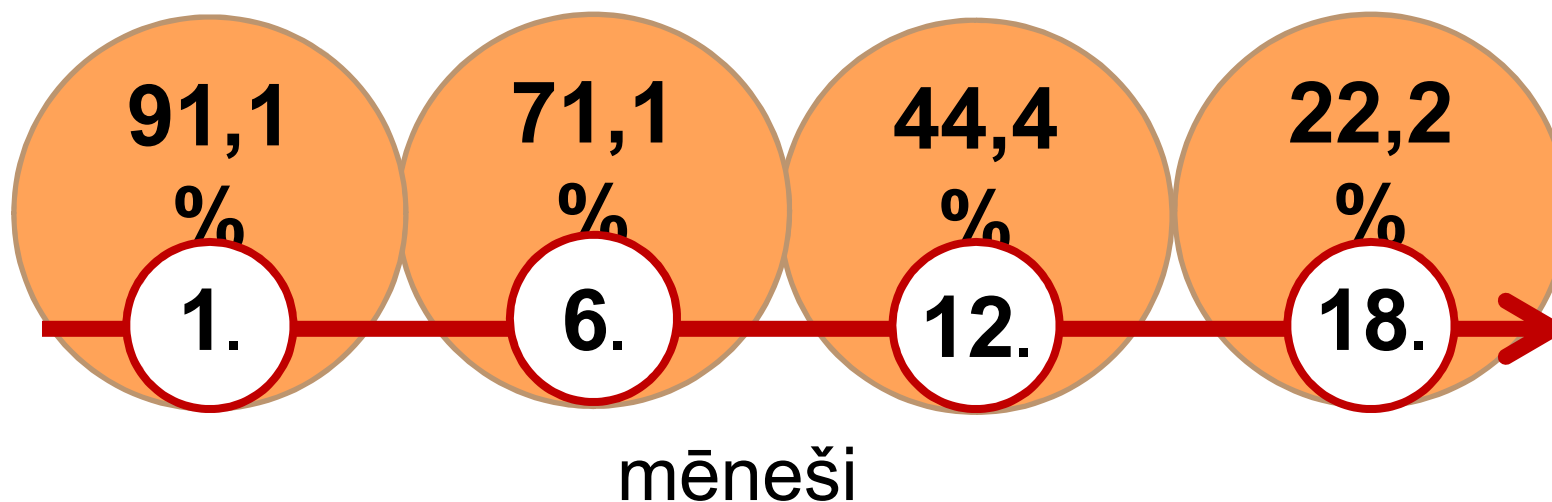
Rezultāti un diskusija (II)

Veiktās operācijas

Operācijas apjoms	Rezultāti: biežums, % [95% TI]	Literatūras dati un avots
Pankreato-duodenāla rezekcija	85,7 [75,0 – 92,2]	94,1 <i>Handra – Luca et al., 2011</i>
Totāla pankreat-ektomija	6,4 [2,6 – 15,2]	5,9 <i>Handra – Luca et al., 2011</i>

Rezultāti un diskusija (III)

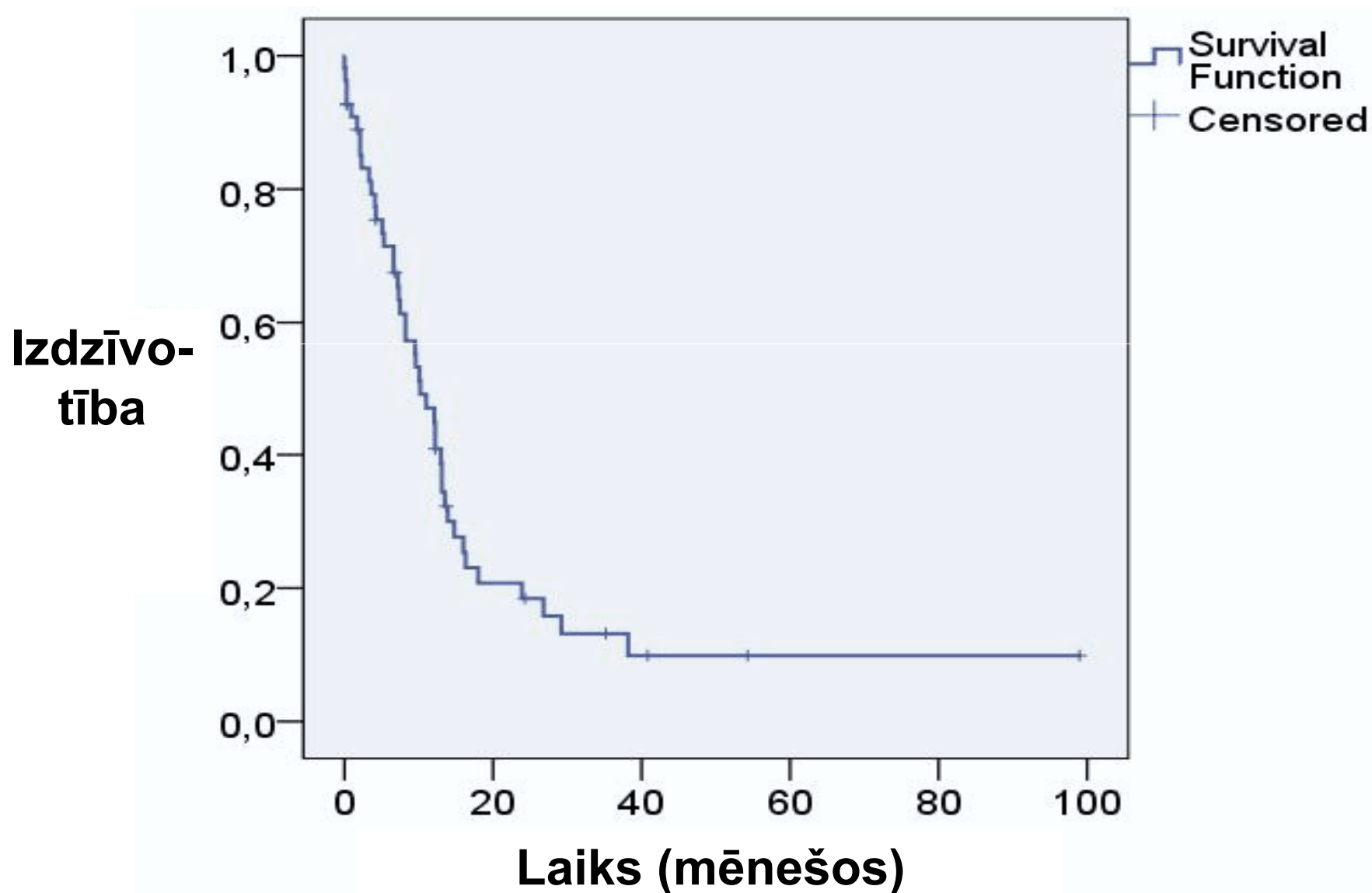
- Vidējā dzīvildze – 13,9 mēneši



- **12,6 mēneši** citos publicētos pētījumos
(*Bilimoria et al.*, 2007).



Rezultāti un diskusija (IV)



Proliferācijas aktivitāte (Ki-67)

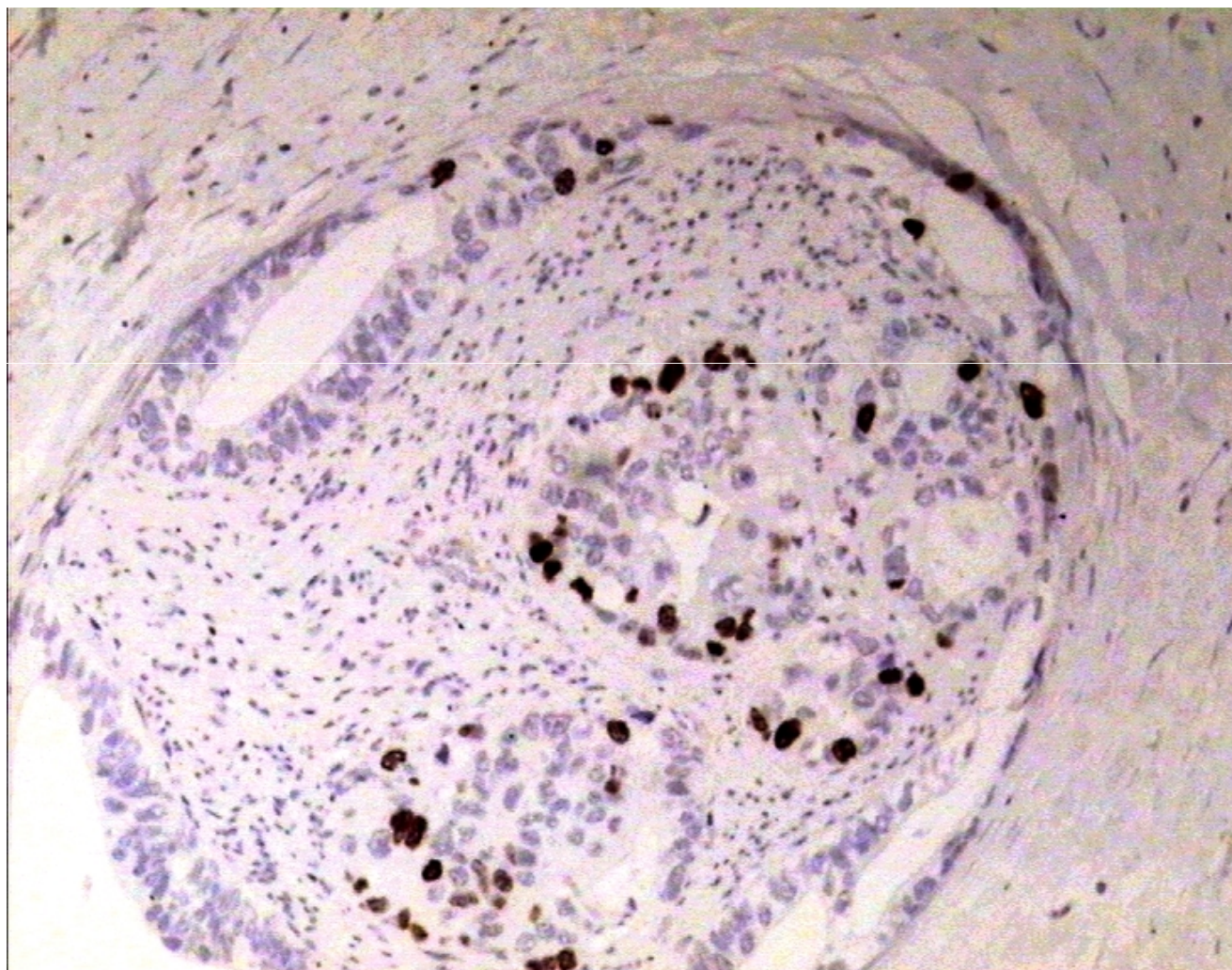
- 20,2%
- 95% TI =
17,3 – 25,0

Citi pētnieki:

+ *Hu et al.*;
2012

-- *Stanton et al.*, 2003

Gansauge et al., 1998

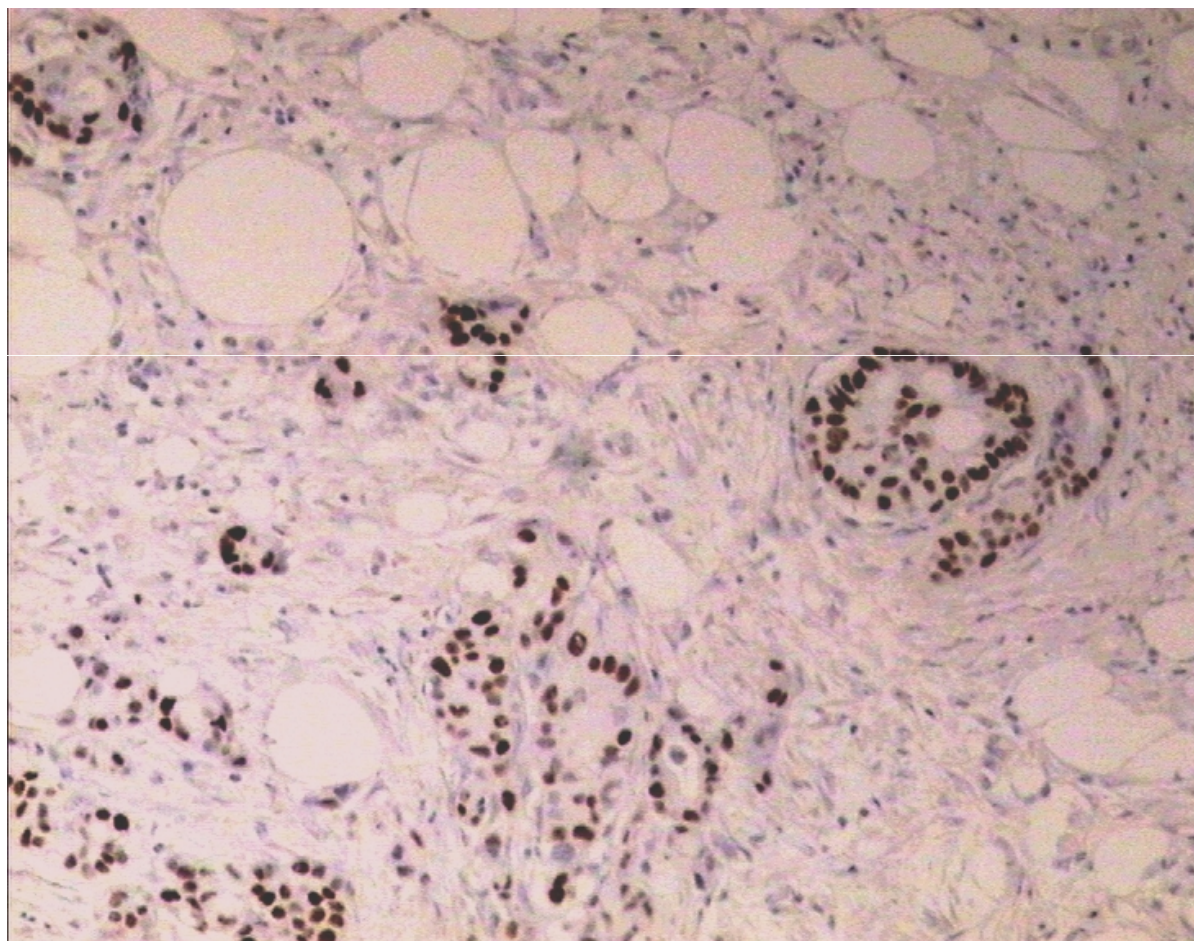


Aberantā p53 proteīna ekspresija

- 70,0% [56,2 – 80,9] gadījumu
- 37,5 [30,4 – 44,6] šūnu
- Korelē ar peri- un intraneirālu invāziju
- Nekorelē ar dzīvildzi

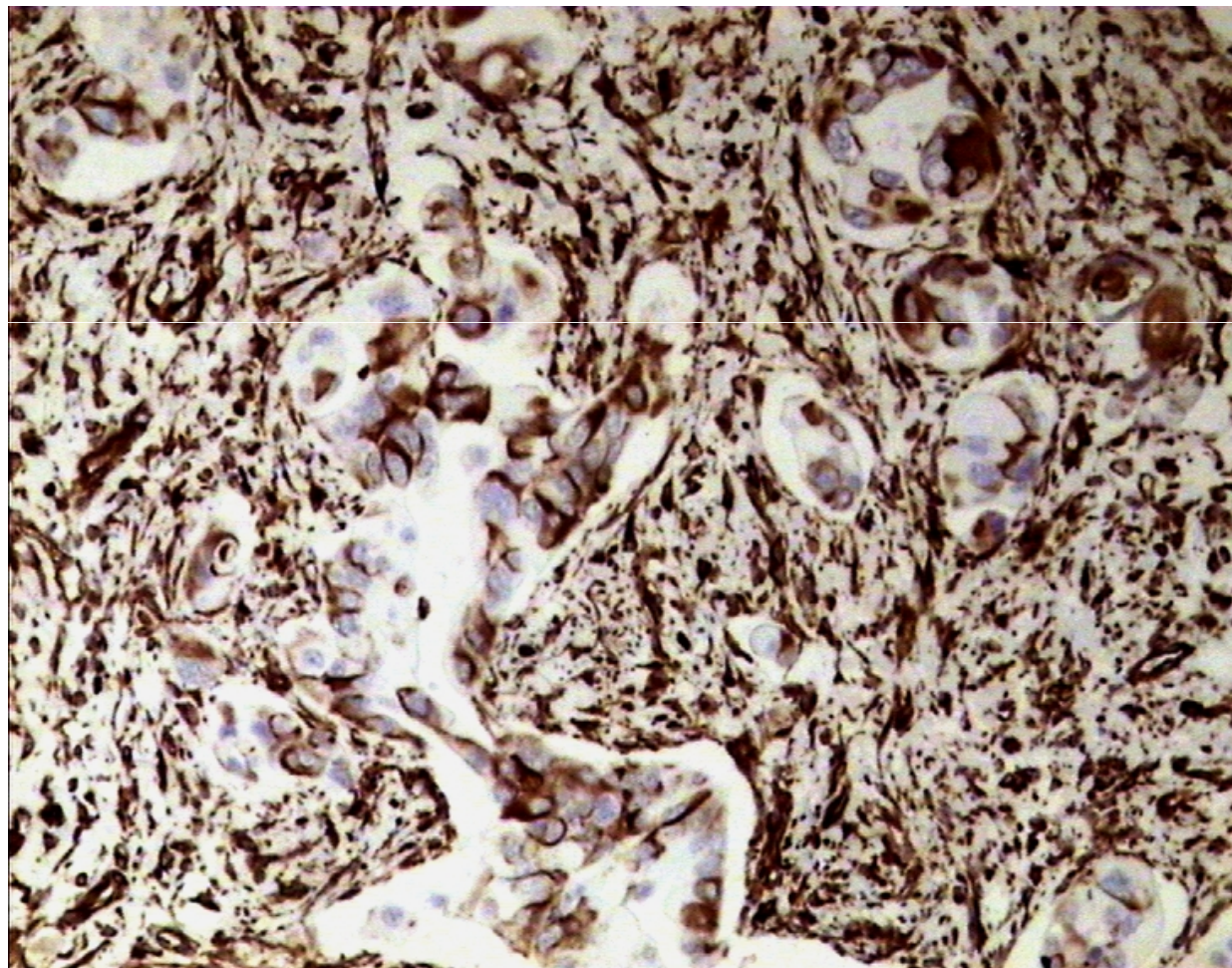
Citi pētnieki:

Linder et al., 1997; Ansari et al., 2011; Smith et al., 2011



leskats epiteliāli mezenhimālas transformācijas biežumā

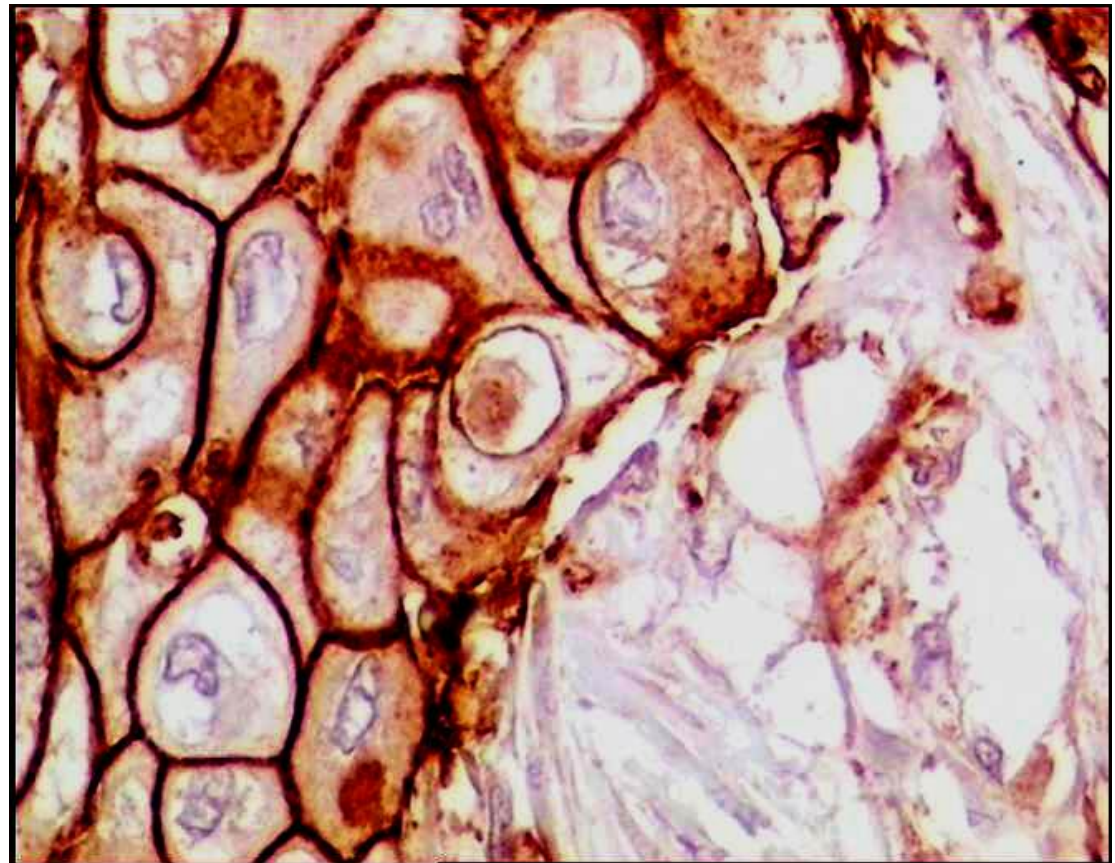
- Vimentīns
 - 20,4%
[11,5 – 33,7]
gadījumu
 - 35,3%
[24,1 – 46,5]
šūnu
- Citi pētnieki:
Handra-Luca et al., 2011





CD44

- 85,7 [73,3 – 92,8] gadījumu
- 28,2 [20,5 – 35,9] šūnu
- Citi pētnieki:
- *Immervoll et al.*, 2011 – 67% / korelācija ar dzīvildzi



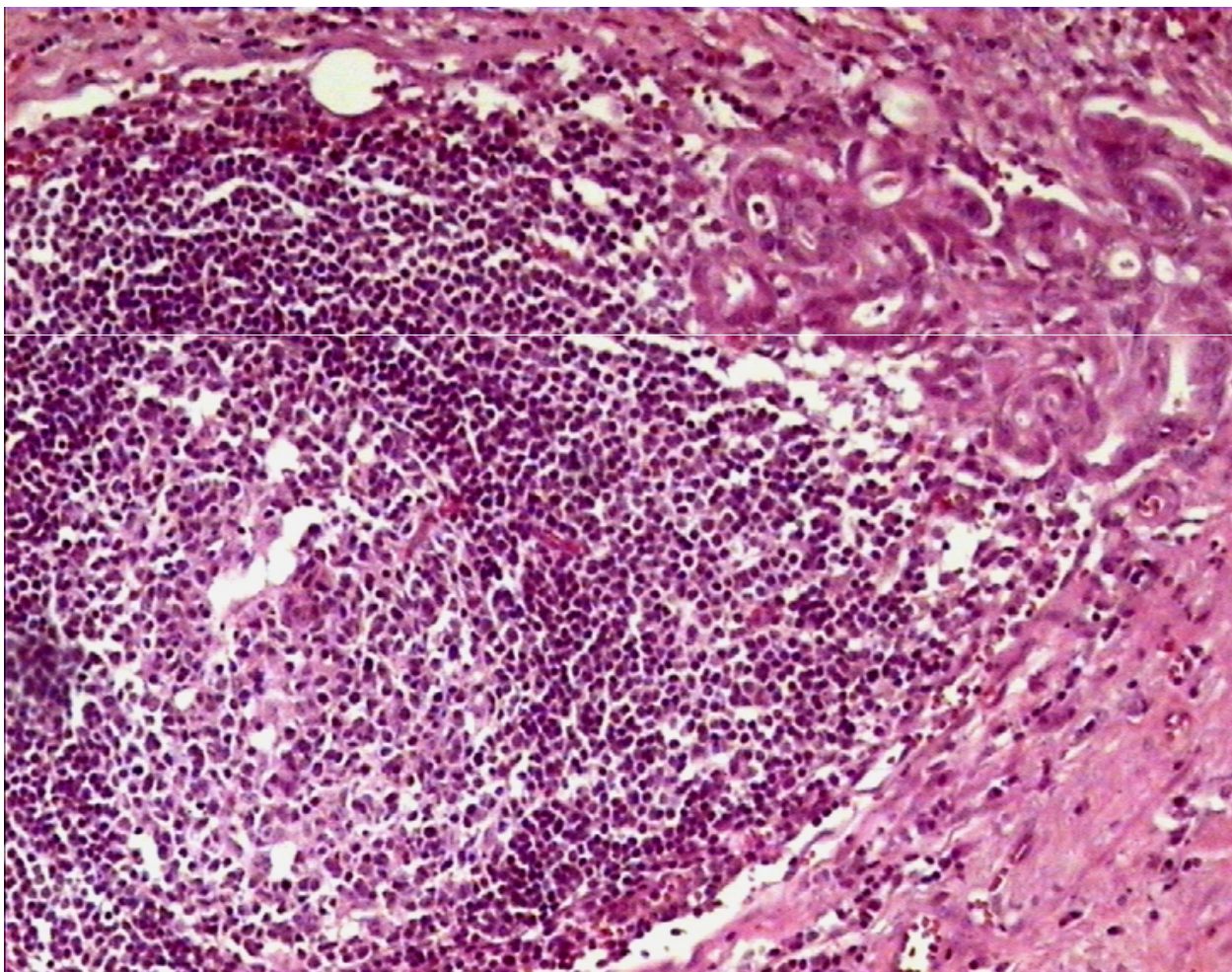


Citi molekulārie rezultāti

- Mikrovaskulārā densitāte mērena: 22.0 [19.4 – 24.6]
- COX-2: sīkfokāla ekspresija (<5%)
- E-kadherīna ekspresijas zudums liecina par šūnu diskohēziju
 - F 41.1% [28.8 – 54.8],
 - -- 29.4% [18.7 – 43.0]
- NCAM:
 - negatīva atrade audzējos;
 - atvieglo peri- un intraneirālas invāzijas diagnostiku

Korelācijas starp morfoloģiskiem un molekulāriem faktoriem

- CD44 / N +
- $p = 0.022$





Korelācijas starp morfoloģiskiem un molekulāriem faktoriem

- CD44 / Ki-67 ($p = 0,010$)
- CD44 / Vim ($p = 0,058$)

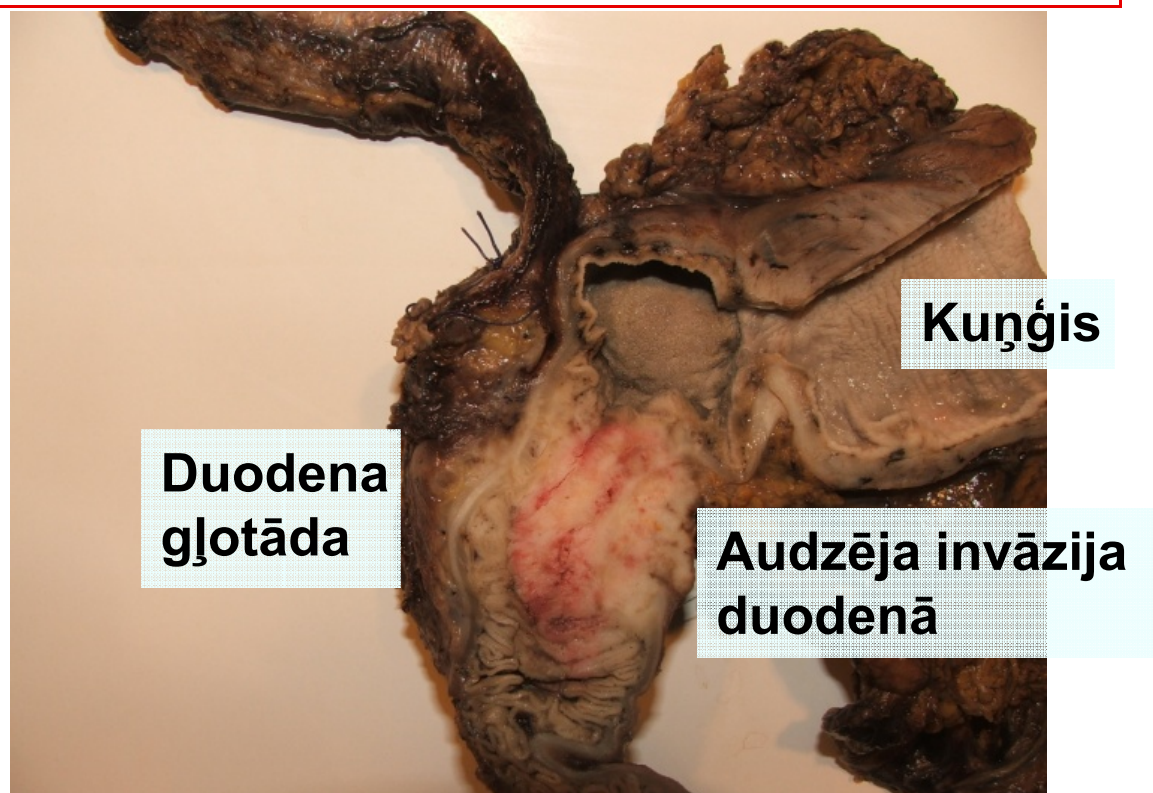


Rezultāti un diskusija (V)

- Pacientu dzīvildze ir zema neatkarīgi no TNM parametriem un audzēja stadijas

Rezultāti un diskusija (VI)

Para- metrs	Biezums (%) [95% ticamības intervāls]	
	Ar 1 mēneša dzīvildzi	Ar ≥ 18 mēnešu dzīvildzi
T3	92,7 [80,5-97,3]	100 [71,5-99,8]



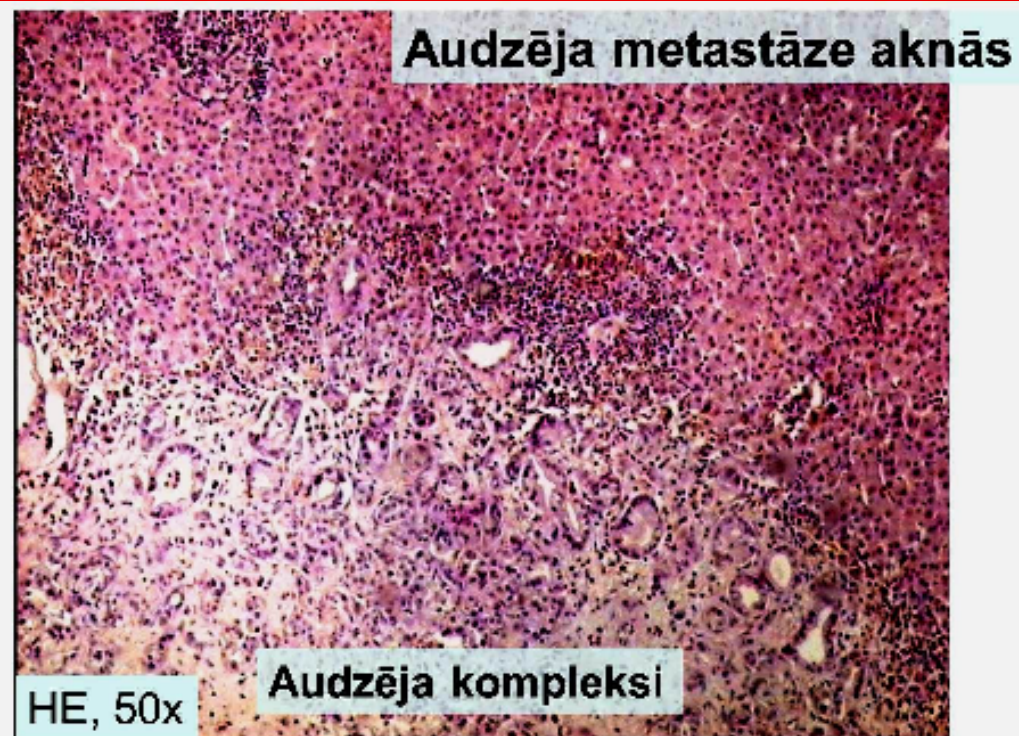
Rezultāti un diskusija (VII)

Para- metrs	Biezums (%) [95% ticamības intervāls]	
	Ar 1 mēneša dzīvildzi	Ar ≥ 18 mēnešu dzīvildzi
N1	66,7 [50,9-79,4]	50,0 [23,4-76,6]



Rezultāti un diskusija (VIII)

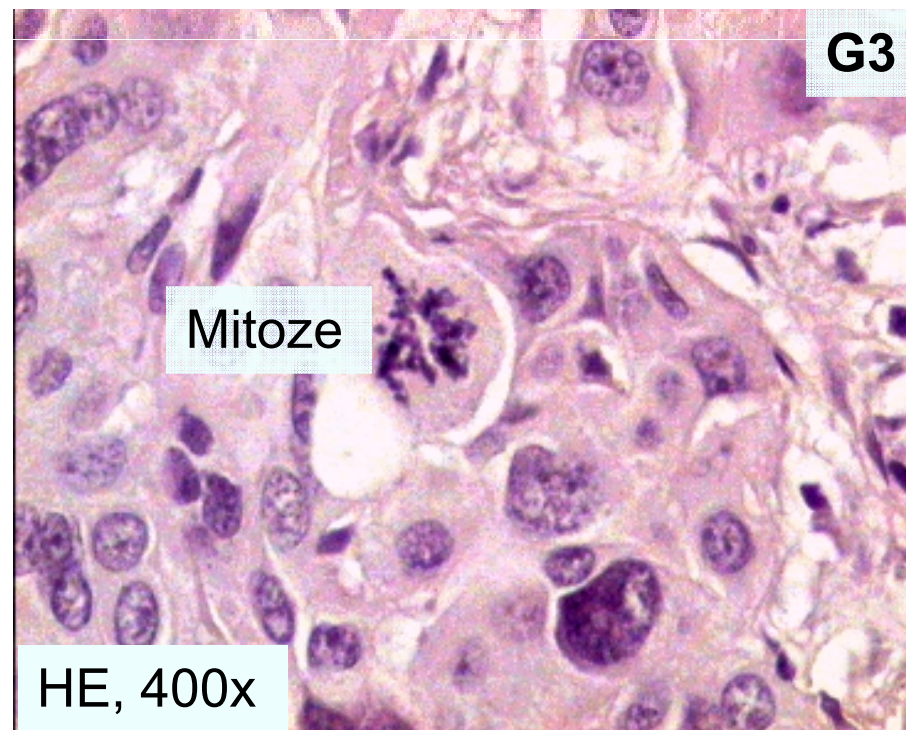
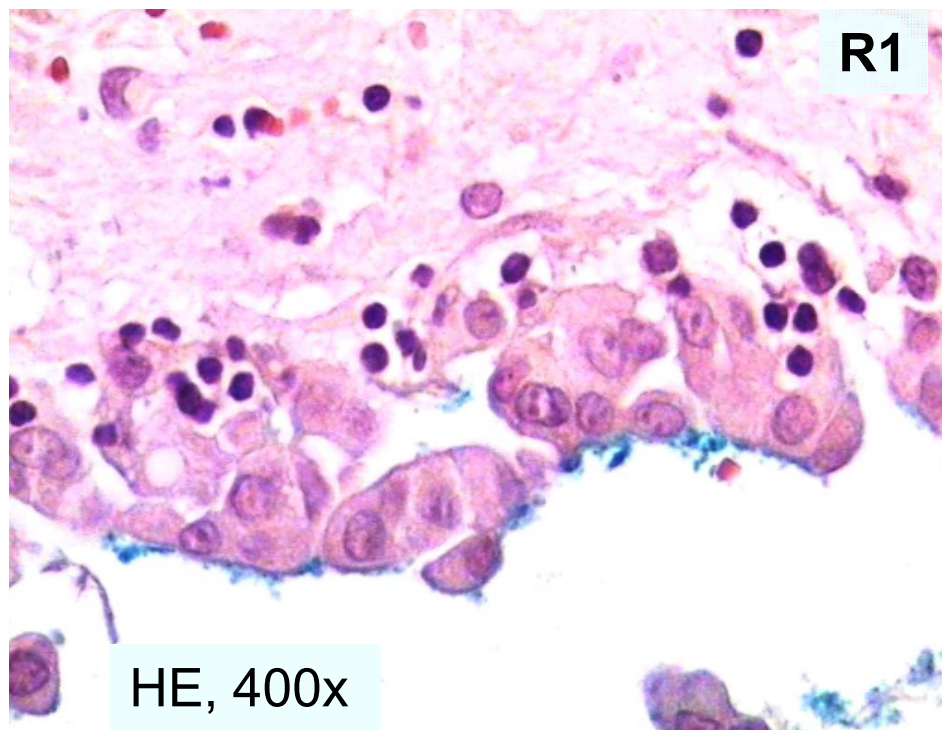
Para- metrs	Biezums (%) [95% ticamības intervāls]	
	Ar 1 mēneša dzīvildzi	Ar ≥ 18 mēnešu dzīvildzi
M0	97,6 [87,4-99,4]	100 [71,5-99,8]
IIB	61,1 [44,6-75,3]	50,0 [23,4-76,6]



Molekulāro un morfoloģisko faktoru korelācija ar dzīvildzi

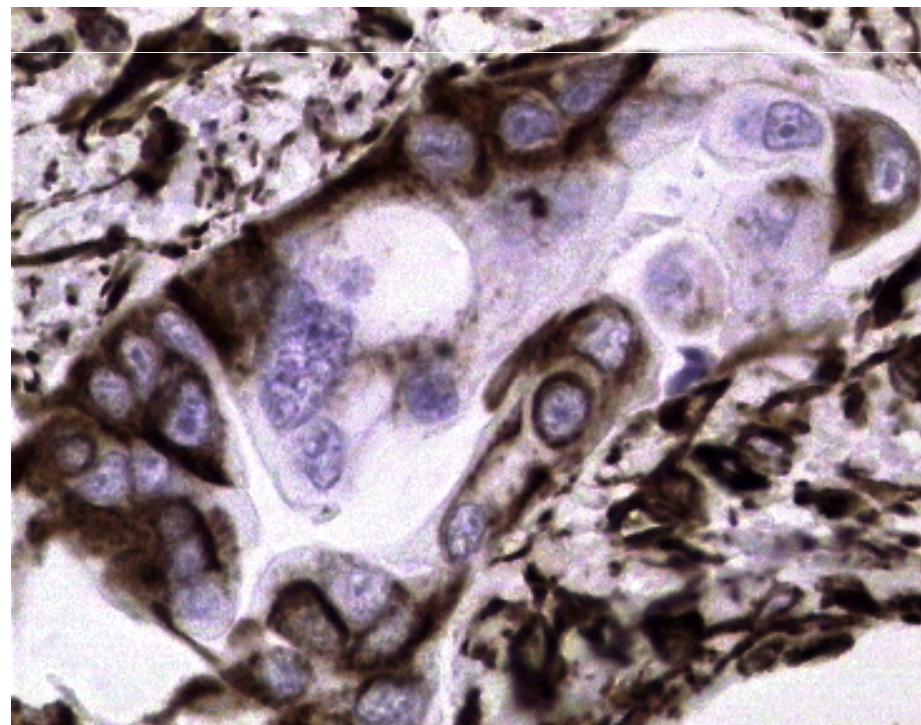
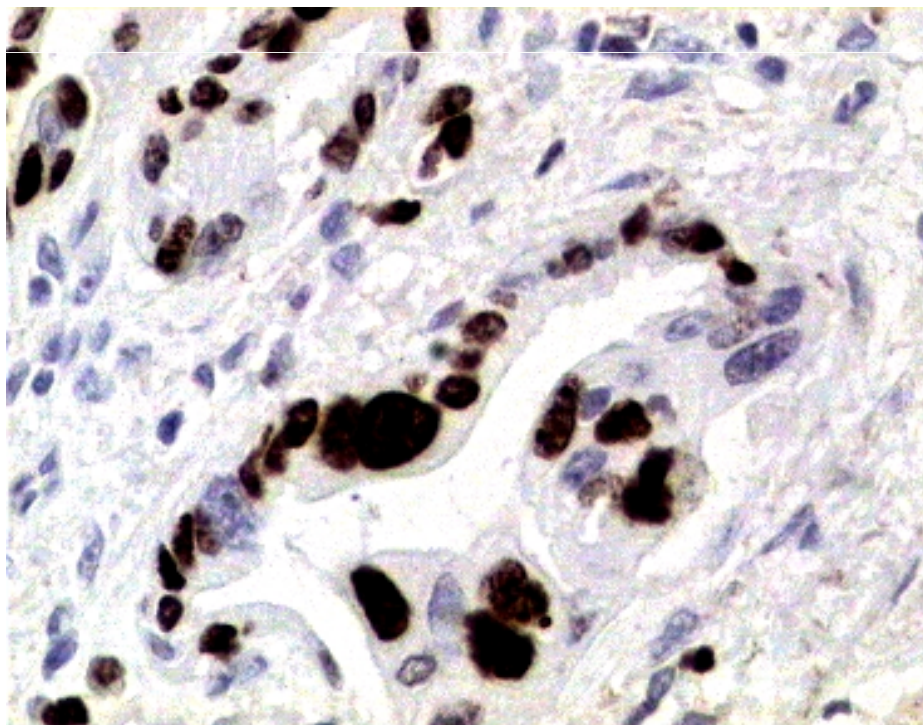
- Zema dzīvildze / G3 ($p = 0,017$)
- Zema dzīvildze / R1 ($p = 0,039$)

□ *Independent samples t-test*



Molekulāro un morfoloģisko faktoru korelācija ar dzīvildzi

- Zema dzīvildze / Ki-67 ($p = 0,020$)
- Zema dzīvildze / Vim ($p = 0,023$)
- *Spearman's rank correlation*





Secinājumi

- Aizkuņģa dziedzera vēža pacientu dzīvildze ir zema pat pēc potenciāli radikālas operācijas
- Molekulāro faktoru kopaina tomēr liecina par ķirurģijas izšķirošo lomu
- Dzīvildzi negatīvi ietekmē augsta malignitātes pakāpe, pozitīvas rezekcijas līnijas un epiteliāli mezenhimāla transformācija
- CD44 ekspresija ir bieža; tā korelē ar fundamentālām audzēja īpašībām - šūnu proliferāciju un audzēja metastazēšanos
- Aberanta p53 proteīna ekspresiju konstatē bieži. Tā korelē ar intra- un perineirālu invāziju



Pētījuma rezultātu apspriešana

- Publikācija:

- ☐ *Prognostic Factors after Curative Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a Retrospective study; Journal of Cancer Therapeutics and Research, 2012*

- Dalība starptautiskos kongresos:

- ☐ *International Surgical Week 2011, Jokohama, Japāna*
- ☐ *7th Congress of Baltic Association of Surgeons, 2012, Rīga, Latvija*



PALDIES PAR UZMANĪBU!

