

## Aizkuņģa dziedzera audzēju metastāžu veidošanās molekulārie rādītāji

Zane Simtniece<sup>1</sup>, Andrejs Vanags<sup>2</sup>, Ilze Štrumfa<sup>1</sup>,  
Arnis Āboliņš<sup>1</sup>, Ervīns Vasko<sup>1</sup>, Jānis Gardovskis<sup>2</sup>

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

<sup>1</sup> Patoloģijas katedra,

<sup>2</sup> Ķirurģijas katedra

**Ievads.** Aizkuņģa dziedzera ļaundabīgo audzēju terapija balstās uz ķirurģisku ārstēšanu. Tomēr arī pēc radikālas operācijas pacienta prognozi būtiski negatīvi ietekmē metastāžu attīstība limfmezglos un attālos orgānos.

**Darba mērķis, materiāls un metodes.** Pētījuma mērķis bija atklāt morfoloģiskos un molekulāros faktorus, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera audzēju metastātisku izplatību. Mērķa sasniegšanai retrospektīvā pētījumā tika ietverti no 2004. līdz 2014. gadam ķirurģiski ārstēti aizkuņģa dziedzera ductālās adenokarcinomas (78) un aizkuņģa dziedzera endokrīnu audzēju (16) secīgi gadījumi, kas identificēti vienas slimnīcas Patoloģijas institūta arhīva datos. Audzēji tika raksturoti pēc Pasaules Veselības organizācijas klasifikācijas [DeLellis, et al., 2004] un pTNMGR parametriem [Edge, et al., 2010]. Tika noteikta mitotiskā aktivitāte, nekrozes plašums un invazīvās augšanas specifiskās izpausmes, t. sk. vaskulārā un perineirālā invāzija, kā arī ieaugšana limfvados. Izmantojot imūnhistoķīmisku vizualizāciju, tika noteikta neuroendokrīno marķieru, Ki-67, CD44, vimentīna, citokeratīna 20 (CK20), ciklooksigenāzes 2 (COX-2) un BRCA1 proteīna ekspresija aizkuņģa dziedzera audzējos, kā arī izvados un saliņās bez neoplastiskas transformācijas. Molekulārie dati iegūti, izmantojot kvantitatīvu dator-morfometriju (*Kappa Metro*), kam sekoja deskriptīva un analītiska statistiska apstrāde. Atšķirības tika uzskatītas par būtiskām, ja  $p < 0,05$ .

**Rezultāti.** Aizkuņģa dziedzera ductālās adenokarcinomās pN1 bija statistiski ticami saistīts ar zemāku audzēja diferenciācijas pakāpi ( $p = 0,029$ ), vaskulāru ( $p < 0,001$ ) un perineirālu invāziju ( $p = 0,046$ ), kā arī ieaugšanu limfvados ( $p = 0,027$ ) un augstāku mitotisko aktivitāti ( $p = 0,017$ ). Imūnfenotipa ziņā pN1 korelēja ar CD44 ( $p = 0,01$ ) un COX-2 ( $p = 0,038$ ) ekspresiju. pN1 korelēja arī ar izmeklēto limfmezglu skaitu ( $p = 0,014$ ). Metastātiski izmainīto limfmezglu skaits korelēja ar audzēja proliferācijas frakciju, nosakot Ki-67 ( $p = 0,023$ ), un citokeratīna 20 iztrūkumu ( $p = 0,041$ ). Aizkuņģa dziedzera endokrīno audzēju gadījumā, pacienta vecums bija vienīgais parametrs, kas statistiski ticami saistīts ar pN1 ( $p = 0,037$ ). Aizkuņģa dziedzera ductālās adenokarcinomās pM1 bija statistiski ticami saistīts ar audzēja invāziju lielajos asinsvados ( $p < 0,001$ ) un intraneirālu augšanu ( $p = 0,018$ ), kā arī ar vimentīna ( $p = 0,011$ ) un BRCA1 proteīna ( $p = 0,023$ ) ekspresiju. Aizkuņģa dziedzera endokrīnos audzējos pM1 statistiski ticami korelēja ar audzēja diametru ( $p = 0,025$ ), diferenciācijas pakāpi ( $p = 0,034$ ) un mitotisku aktivitāti ( $p = 0,022$ ). Pastāvēja arī tendence uz korelāciju ar proliferācijas frakciju ( $p = 0,055$ ).

### Secinājumi.

1. Aizkuņģa dziedzera ductālās adenokarcinomas limfogēnu metastāžu veidošanās ir saistīta ar audzēja spēju augt invazīvi, proliferācijas aktivitāti, cilmes šūnu diferenciāciju un iekaisuma reakciju. Metastātiskā procesa morfoloģiskajai diagnostikai ir svarīgi rūpīgi izmeklēt pietiekamu limfmezglu skaitu.
2. Apsverot attālu metastāžu attīstības risku, aizkuņģa dziedzera ductālās adenokarcinomas gadījumā, svarīga ir audzēja invazīvās augšanas izteiktība, bet endokrīnos audzējos – audzēja apjoms, mitotiskā aktivitāte un diferenciācijas pakāpe.
3. Imūnhistoķīmiskajā profilā uz aizkuņģa dziedzera ductālās adenokarcinomas metastazēšanās augstu risku norāda CD44, COX-2, Ki-67 un CK20 līmenis, bet endokrīnos audzējos būtiska ir vimentīna un Ki-67 ekspresija. Šie marķieri var palīdzēt identificēt pacientus ar augstu nelabvēlīgas pēcoperācijas norises risku, lai veiktu intensīvāku novērošanu vai terapiju.

Pētījums veikts zinātniskā projekta ESF 2013/0004/1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/020 ietvaros.