

STRESZCZENIE

Wartość prognostyczna e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny wraz ze zjawiskiem *tumor budding* w raku odbytnicy oraz ich związek z wybranymi czynnikami kliniczno – patologicznymi

Wstęp

Pomimo znaczącej poprawy w diagnostyce i leczeniu raka jelita grubego, w dalszym ciągu pozostaje on istotnym problemem epidemiologicznym, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych. Jest trzecią przyczyną nowotworów u mężczyzn i drugą u kobiet na świecie. Na początku XXI wieku w Polsce obserwowano bardzo dynamiczny wzrost zachorowalności na ten nowotwór u obu płci. Umieralność z powodu raka odbytnicy w naszym kraju w dalszym ciągu jest wyższa (szczególnie wśród mężczyzn) niż w innych krajach Unii Europejskiej, choć z każdym rokiem różnice te są mniejsze.

Leczenie raka jelita grubego ma charakter interdyscyplinarny. Wprowadzenie techniki operacyjnej całkowitego wycięcia mezorektum spowodowało poprawę rokowania w odniesieniu przede wszystkim do zmniejszenia częstości nawrotów miejscowych i poprawy 5-letnich przeżyć całkowitych. Zastosowanie przedoperacyjnego napromieniania miednicy mniejszej wysokimi dawkami frakcyjnymi (5x500 cGy) z zabiegiem operacyjnym w ciągu tygodnia od zakończenia napromieniania, gwarantuje lepsze wyniki kontroli miejscowej w porównaniu z samodzielnym leczeniem chirurgicznym. Radioterapia według tego schematu jest standardem postępowania w przypadku, kiedy nie jest konieczne uzyskanie zmniejszenia rozmiarów guza.

Główną przyczyną zgonów u chorych na raka odbytnicy pozostaje w dalszym ciągu rozsiew choroby. Obserwuje się ponadto różnice w wynikach leczenia wśród chorych w tym samym stopniu zaawansowania. Uznane kliniczno – patologiczne czynniki ryzyka nawrotu choroby nie zawsze umożliwiają właściwą kwalifikację do określonego postępowania. Poszukuje się więc dodatkowych czynników prognostycznych, do których należy zjawisko *tumor budding* oraz białka: e-kadheryna, beta-katenina i wimentyna, oceniane przede wszystkim w obrębie inwazyjnego frontu raka.

Cel pracy

Celem głównym pracy jest ocena prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia obserwowanego, przeżycia wolnego od objawów choroby, przeżycia wolnego od przerzutów odległych (rozszewu) i nawrotu miejscowego u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka odbytnicy, w zależności od obecności *tumor budding* i ekspresji e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny. Założono, że cel główny będzie realizowany poprzez wykonanie następujących analiz szczegółowych:

1. Ocena częstości występowania *tumor budding* wraz z oceną ekspresji e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny w obrębie inwazyjnego frontu raka.
2. Ocena wpływu obecności *tumor budding* na całkowity czas przeżycia obserwowanego oraz całkowity czas przeżycia wolny od objawów choroby, przerzutów odległych i nawrotu miejscowego.
3. Ocena wpływu ekspresji e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny na całkowity czas przeżycia obserwowanego, czas przeżycia wolny od objawów choroby, przerzutów odległych i nawrotu miejscowego.
4. Ocena związku analizowanych czynników kliniczno – patologicznych ze zjawiskiem *tumor budding* oraz ekspresją wyżej wymienionych białek.
5. Ocena wpływu analizowanych czynników kliniczno – patologicznych na całkowity czas przeżycia obserwowanego i czas przeżycia wolnego od objawów choroby, przerzutów odległych i nawrotu miejscowego.
6. Ocena przydatności wybranych czynników kliniczno – patologicznych w przewidywaniu ryzyka zgonu lub nawrotu choroby u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka odbytnicy.

Materiał i metodyka

Badanie ma charakter retrospektywny. Na przeprowadzenie analiz uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach Collegium Medicum (39/2020/ 02.07.2020).

Materiał biologiczny pochodził od 132 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rakiem odbytnicy, których cały proces diagnostyczno – terapeutyczny odbywał się w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w latach 2000 – 2014. W celu uzyskania danych przeprowadzono analizę dokumentacji

medycznej i wykonano bieżące konsultacje lekarskie. Obserwację zakończono w dniu 28.11.2018 roku. Analizowano skrawki tkankowe z materiału pooperacyjnego utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie. Błoczki tkankowe zostały zidentyfikowane w archiwum Zakładu Patologii Nowotworów Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, gdzie zostały wykonane wszystkie badania patomorfologiczne (ocena obecności *tumor budding* oraz ekspresji e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny).

Przeanalizowano następujące czynniki:

1. Zależne od chorego i choroby: wiek, płeć, wielkość i lokalizację guza, obecność objawów, stopień zaawansowania, stopień złośliwości histopatologicznej, obecność naciekania nowotworowego wzdłuż pni nerwowych, obecność inwazji naczyń limfatycznych i krwionośnych, obecność przekraczania przerzutu przez torebkę węzła chłonnego, sposób wzrostu guza w marginesie w głębi, obecność *tumor budding*, ekspresja e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny, odpowiedź patologiczna na radioterapię.

2. Zależne od metod diagnostycznych i przeprowadzonego leczenia: ocena ruchomości guza w badaniu per rectum, technika napromieniania, rodzaj przeprowadzonego zabiegu, czas od zakończenia radioterapii do zabiegu, obecność powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych, ocena marginesów resekcji, zastosowanie chemioterapii.

Wyniki

Przedstawiony materiał obejmował 132 chorych leczonych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach z powodu zaawansowanego raka odbytnicy w okresie ponad 14 lat.

Nie wykazano istotnego wpływu zjawiska *tumor budding*, ekspresji e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny na całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od objawów choroby, rozsiewu i nawrotu lokoregionalnego. Widoczny jest niekorzystny wpływ na prawdopodobieństwo badanych przeżyć w przypadku obecności *tumor budding* oraz ekspresji analizowanych białek, jednak w żadnym przypadku nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

Wykazano istnienie istotnej statystycznie zależności między ekspresją jądrowej beta-kateniny a brakiem ekspresji e-kadheryny w *tumor budding*, co jest typowe dla tego zjawiska.

W analizie wieloczynnikowej wykazano istotny statystycznie wpływ obecności jądrowej beta-kateniny na ryzyko wystąpienia zgonu, nawrotu, rozsiewu i wznowy miejscowej. Taki sposób ekspresji białka powodował prawie 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń.

Czynnikami kliniczno – patologicznymi, które w największym stopniu niekorzystnie wpływały na całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od objawów choroby oraz czas przeżycia wolny od rozsiewu były stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego, obecność naciekania nowotworowego wzdłuż pni nerwowych, zajęcie marginesu radialnego oraz zajęcie marginesu resekcji chirurgicznej.

Jedynym czynnikiem mającym niekorzystny wpływ na kontrolę lokoregionalną w analizowanej grupie było zajęcie marginesu radialnego.

Wykazano również, że obecność takich niekorzystnych czynników kliniczno – patologicznych jak wyższy stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego oraz obecność naciekania nowotworowego wzdłuż pni nerwowych, wraz z rozproszonym sposobem wzrostu guza, współistnieją ze zjawiskiem *tumor budding*.

Stwierdzenie dodatniego marginesu radialnego oraz obecność ekspresji beta-kateniny, były niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi dla przewidywania ryzyka zgonu, nawrotu, rozsiewu oraz wznowy lokoregionalnej. Szczególnie negatywny wpływ na ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń dotyczył zajętego marginesu radialnego. Powodował on zwiększenie ryzyka zgonu ponad 5 razy, nawrotu i rozsiewu 3 razy i 5-krotnie zwiększał ryzyko wznowy lokoregionalnej.

Wnioski

1. Nie wykazano istotnego wpływu *tumor budding*, ekspresji e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny na całkowity czas przeżycia obserwowanego, czas przeżycia wolny od objawów choroby, rozsiewu i nawrotu lokoregionalnego.
2. Wykazano istotny związek między *tumor budding* a następującymi czynnikami kliniczno – patologicznymi: stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego (ECI), naciekanie nowotworowe wzdłuż pni nerwowych (PNI), rozproszony sposób wzrostu guza w marginesie w głębi.
3. Wykazano istotny związek między obniżoną ekspresją e-kadheryny i ekspresją jądrowej beta-kateniny w obrębie *tumor budding*.
4. Czynnikami kliniczno – patologicznymi, w największym stopniu niekorzystnie wpływającymi na całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od objawów choroby oraz czas przeżycia wolny od rozsiewu były stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego (ECI), obecność naciekania nowotworowego wzdłuż pni nerwowych (PNI), zajęcie marginesu radialnego (CRM) oraz zajęcie marginesu resekcji chirurgicznej (R).
5. Jedynym czynnikiem mającym niekorzystny wpływ na czas przeżycia wolny od nawrotu lokoregionalnego jest obecność zajętego marginesu radialnego (CRM).
6. Na podstawie przeprowadzonej analizy potwierdzono przydatność oceny takich czynników jak ekspresja jądrowej beta-kateniny, zajęcie marginesu radialnego (CRM) oraz przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego (ECI) w przewidywaniu ryzyka zgonu, zajęcia marginesu radialnego (CRM), ekspresji jądrowej beta-kateniny i obecności przerzutów w węzłach chłonnych w przewidywaniu ryzyka nawrotu i rozsiewu oraz zajęcia marginesu radialnego (CRM), stopnia zaawansowania choroby i ekspresji jądrowej beta-kateniny w przewidywaniu ryzyka wznowy miejscowej choroby u pacjentów z rakiem odbytnicy.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, przedoperacyjna radioterapia, *tumor budding*, e-kadheryna, beta-katenina, wimentyna.