

Strukturovaný souhrn

Hypotéza studie

Nádorové kmenové buňky jsou subpopulací nádorových buněk (Cancer stem cells – CSCs), která zodpovídá za metastazování tumoru, recidivu onemocnění a vznik chemorezistence. CSCs lze detekovat pomocí povrchových znaků imunohistochemicky. Důležitým povrchovým znakem CSCs je CD44 (standardní forma – CD44s). Předpokládáme, že CD44(s) by mohl být vhodným prognostickým markerem tumoru a možným markerem vzniku chemorezistence.

Cíl studie

1. Vytvořit reprezentativní soubory vzorků primárního karcinomu ovaria a vzorků metastáz těchto tumorů, s odpovídajícím follow-up pacientek.
2. Ověřit na daném souboru zavedené prognostické faktory (věk, stádium onemocnění, histologický typ, stupeň diferenciacie, pooperační nádorové reziduum) pro interval bez nemoci (DFI - disease free interval) a celkové přežití (OS – overall survival).
3. Zhodnotit expresi CD44 v primárním tumoru a v metastázách a zhodnotit její vzájemnou závislost v obou tkáních.
4. Zhodnotit vztah exprese CD44 k zavedeným prognostickým faktorům.
5. Zhodnotit expresi CD44 a její vztah k celkovému přežití, intervalu bez nemoci a chemorezistenci. Pomocí statistických analýz najít vhodnou hranici stanovení pozitivitu CD44 pro prognózu OS, DFI a vzniku chemorezistence. Zhodnotit přínos metody pro praxi.

Soubor a metodika

Byla provedena retrospektivní studie zahrnující 87 pacientek s histologicky verifikovaným ovariálním karcinomem. U 48 pacientek byl testován vzorek primárního tumoru a implantační metastázy. Expresí CD44 byla detekována pomocí imunohistochemie. Reakce antigen-protilátka byla hodnocena procentuálně na jedno zorné pole při zvětšení 200 krát. Pomocí statistických metod jsme hledali optimální cut-off zkoumaných faktorů ve vztahu k celkovému přežití/přežití bez recidivy onemocnění. Jednotlivé faktory byly pomocí Coxova regresního modelu testovány jednak univariálně, dále bylo vždy spočteno několik multivariálních modelů.

Výsledky

Potvrdili jsme statisticky významný prognostický faktor pro OS a DFI stádium onemocnění (I, II x III, IV $p = 0.0002$ pro OS, 0.0001 pro DFI), pooperační nádorové reziduum ($p = 0.0003$ pro OS, $p = 0.0001$ pro DFI) a papilární serózní karcinom ($p = 0.0079$ pro OS, 0.0013 pro DFI). Ostatní prognostické faktory jsme statisticky signifikantní neprokázali. Expresí CD44 v primárním tumoru a v metastatické tkáni spolu vzájemně pozitivně korelovaly ($p = 0.001$, Spearmanův korelační koeficient 0.59973). Dále jsme analyzovali vztah exprese CD44 k zavedeným prognostickým faktorům. Byla zjištěna korelace mezi serózním papilárním karcinomem a expresí CD44 v primárním tumoru ($p = 0.0493$) i v metastázách ($p = 0.0049$). Nebyla nalezena statisticky signifikantní cut-off exprese CD44 v primárním tumoru a v metastázách pro OS, ale byla stanovena cut-off 2% v metastázách pro DFI ($p = 0,0029$). Nakonec byla provedena multivariální analýza. Stádium onemocnění ($p = 0,0018$ pro OS, $p = 0, 0025$ pro DFI) a pooperační nádorové reziduum ($p = 0,0046$, $p = 0,0032$ pro DFI) byly statisticky signifikantní pro OS a DFI v multivariální analýze. Expresí CD44 statisticky signifikantní nebyla.

Závěr

1. Byl sestaven reprezentativní soubor vzorků 87 pacientek s histologicky potvrzeným karcinomem ovaria. U všech pacientek byl testován vzorek primárního karcinomu, u 48 pacientek byl testován také vzorek implantačních metastáz.

2. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem pro celkové přežití a pro interval bez nemoci bylo stádium onemocnění, pooperační nádorové reziduum a histologický typ nádoru.

3. Expresí CD44 v primárním tumoru a v metastázách spolu vzájemně statisticky významně pozitivně korelovala.

4. Byla prokázána statisticky významná korelace exprese CD44 v primárním tumoru i v metastatické tkáni s histologickým typem nádoru. S ostatními prognostickými faktory korelace nalezena nebyla.

5. Statisticky významná závislost exprese CD44 v primárním tumoru a v metastázách na celkovém přežití nalezena nebyla. V univariační analýze byla nalezena statisticky signifikantní korelace exprese CD44 při cut-off 2% v metastatické tkáni s kratším intervalem bez nemoci a chemorezistencí. V multivariační analýze nebyla prokázána závislost celkového přežití ani intervalu bez nemoci na expresi CD44 v primárním tumoru a v metastázách.

Podle našich výsledků není metoda imunohistochemického stanovení exprese CD44 jako markeru nádorových kmenových buněk karcinomu vaječníku přínosem ke klinické praxi. Je zapotřebí dalších studií k objasnění možnosti detekce nádorových kmenových buněk a jejich role u ovariálního karcinomu.

Klíčová slova: karcinom vaječníku, CD44, nádorové kmenové buňky