

lek. Zuzanna Gronkiewicz

**Ocena występowania
receptorów somatostatynowych
w naczyniakowłókniaku młodzieńczym**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Wojciech Kukwa

Klinika Otorinolaryngologii
Wydziału Lekarsko-Dentystycznego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Antoni Krzeski



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

dr hab. n. med. Wojciech Kukwa
specjalista otoryngolog
4483332

STRESZCZENIE

WSTĘP

Naczyniakowłókniak młodzieńczy (NwM) jest rzadkim i łagodnym histologicznie, lecz złośliwym klinicznie guzem, zbudowanym z naczyń krwionośnych o zaburzonej strukturze, zanurzonych we włóknistej macierzy. Jego rozprężający wzrost w wąskiej przestrzeni nozdrzy tylnych i nosowej części gardła doprowadza do niszczenia przyległych struktur zatok przynosowych, oczodołu i podstawy czaszki, stanowiąc zagrożenie dla narządów mózgu i twarzoczaszki. Jednym z częstszych, wczesnych objawów NwM są krwotoki z naczyń guza, pozbawionych warstwy mięśniowej, mogące skutkować wstrząsem hipowolemicznym. NwM występujący w grupie nastoletnich chłopców, może prowadzić do trwałego inwalidztwa, nie tylko w wyniku przebiegu choroby, ale również jako skutek jatrogennych działań leczniczych. Ogromnym wyzwaniem współczesnej medycyny jest więc poszukiwanie nowych, skutecznych i mało inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych. W pracy wykorzystano hipotezę o ekspresji receptorów somatostatyny (SSTR) na komórkach naczyniakowłóknika młodzieńczego, w celu potencjalnego ich wykorzystania w diagnostyce i terapii.

CEL PRACY

Celem badania była ocena ekspresji receptorów somatostatynowych (SSTR) 1-5 na komórkach naczyniakowłóknika młodzieńczego przy pomocy barwienia immunohistochemicznego tkanek pobranych od pacjentów podczas operacji oraz badań obrazowych z analogami somatostatyny, wykonanych u pacjentów z tym guzem (scyntygrafii z ^{99m}Tc -octreotydem i badania ^{68}Ga DOTATATE-PET/CT).

Kolejnym celem pracy była ocena lokalizacji komórkowej SSTR w NwM oraz próba oceny ich przydatności w diagnostyce i ewentualnym leczeniu NwM metodami radioterapii celowanej z zastosowaniem analogów somatostatyny połączonych z radionuklidami.

MATERIAŁ I METODA

Praca obejmowała dwa badania, które miały na celu realizację założeń. Jedno, to badanie reakcji immunohistochemicznej (IHC) wobec SSTR 1-5 na materiale tkankowym pobranym od 25 pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu naczyniakowłókniaka młodzieńczego w latach 2002-2013. Zgromadzono 29 fragmentów tkankowych (od 4 pacjentów materiał pochodził z operacji pierwotnej i reoperacji guza rezydualnego lub wznowy). Materiał pochodził od pacjentów leczonych w Klinice Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego (WLD), Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w Szpitalu Czerniakowskim w latach 2003-2013, a rozpoznanie histopatologiczne postawiono w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Czerniakowskiego. Preparaty pochodziły też z archiwów Katedry i Zakładu Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę kontrolną stanowił materiał tkankowy małżowin nosowych dolnych pobrany od 32 pacjentów leczonych w Klinice Otorinolaryngologii WLD, WUM, w latach 2007-2014, z powodu zaburzeń oddychania przez nos.

Kontrolę pozytywną dla oceny reakcji immunohistochemicznej (IHC) stanowił materiał z guzów neuroendokrynych (GEP-NEN, ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms), w których receptory SSTR ulegają znacznej ekspresji.

Do oceny wyników reakcji IHC wykorzystano skalę immunoreaktywności wg Remmele i Stegner. W grupie badanej i kontrolnej porównywano wartości wskaźnika IRS (IRS, ang. Immunoreactive Score), intensywność barwienia IS (IS, ang. Intesity of staining), procent wybarwionych komórek P (P, ang. percentage). Znamienność statystyczną przyjęto dla wartości współczynnika p poniżej 0,05.

Drużga część pracy obejmowała badania obrazowe z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych radionuklidem. Trzech chorych z podejrzeniem NwM poddano badaniu za pomocą scyntygrafii z ^{99m}Tc -octreotydem, a u 6 pacjentów wykonano ^{68}Ga DOTATATE-PET/CT, w tym u 4 pacjentów przed zabiegiem, a u 2 przed i po zabiegu, w celu oceny guza resztkowego. Przy ocenie ekspresji receptorów SSTR w scyntygrafii wykorzystano skalę wizualną oraz wskaźnik „tumor to normal tissue ratio”, oceniany przy pomocy oprogramowania komputerowego. W analizie wychwytu analogu somatostatyny w badaniu ^{68}Ga DOTATATE-PET/CT zastosowano skalę wizualną do oceny jakościowej oraz wskaźnik SUV max (ang. Standardized Uptake Value).

WYNIKI

- W reakcji IHC wykazano ekspresję SSTR na komórkach NwM, przy czym wykazano znamienne wyższą ekspresję SSTR1 i SSTR2 w komórkach NwM. Nie wykazano różnic statystycznych pomiędzy badanymi wskaźnikami reakcji IHC w grupach: badanej i kontrolnej dla SSTR3, a SSTR5 wykazywał znamienne silniejszą reakcję w grupie kontrolnej. Natomiast reakcje wobec SSTR4 należy uznać za znikomą i mieszczącą się w granicach błędu.
- Wykazano głównie lokalizację cytoplazmatyczną badanych receptorów somatostatynowych w komórkach NwM.
- Badaniami obrazowymi za pomocą scyntygrafii z ^{99m}Tc -octreotydem i badania ^{68}Ga DOTATATE-PET/CT wykazano obecność SSTR w obrębie guza u pacjentów z NwM.
- Niskie wartości SUV_{max} uzyskane w ^{68}Ga DOTATATE-PET/CT w porównaniu z wartościami tego parametru dla zdrowych narządów newralgicznych dla zdrowia i życia chorego, nie wskazują na możliwość bezpiecznego leczenia za pomocą terapii celowanej z użyciem analogów somatostatyny znakowanych radionuklidem.

WNIOSKI

W pracy wykazano ekspresję SSTR 1-5, poza SSTR4 w NwM przy pomocy zarówno reakcji immunohistochemicznej w materiale tkankowym, jak i badań obrazowych z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych radionuklidami. Stwierdzono także ich wewnątrzkomórkową lokalizację zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej.

Metody obrazowania użyte w tej pracy wydają się nie przewyższać klasycznych metod stosowanych obecnie w diagnostyce NwM (tj. MRI, CT z kontrastem, angiografia). Wynika to z braku specyficzności badanych SSTR dla naczyniakowłókniaka młodzieńczego, a ich ekspresję obserwuje się również w zdrowych narządach i innych guzach (np. raku nosowej części gardła).

Na podstawie analizy wyników niniejszej pracy, możliwość wykorzystania obecności tych receptorów do leczenia przy pomocy analogów somatostatyny wydaje się być wątpliwa, z uwagi na stosunkowo niską ekspresję SSTR w NwM względem ich ekspresji w zdrowych, ważnych dla życia narządach.