

PANKREAS KANSERİNDE RESİSTİN EKSPRESYONU

Arsenal Sezgin Alikanođlu¹, Őeyda Gündüz², Özlem Demirpençe³
Dinç Süren¹, U.Rıza Gündüz⁴, Cem Sezer¹, Mustafa Yıldız², Mustafa Yıldırım⁵

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniđi

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniđi

³Cumhuriyet Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı

⁴Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniđi

⁵Özel Medicalpark Gaziantep Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniđi

GİRİŞ

PANKREAS KANSERİ

- Yüksek mortalite ve morbidite
- Dünya genelinde kanser nedenli ölümlerin 8. nedeni
- Prognoza katkısı olan farklı faktörler ???

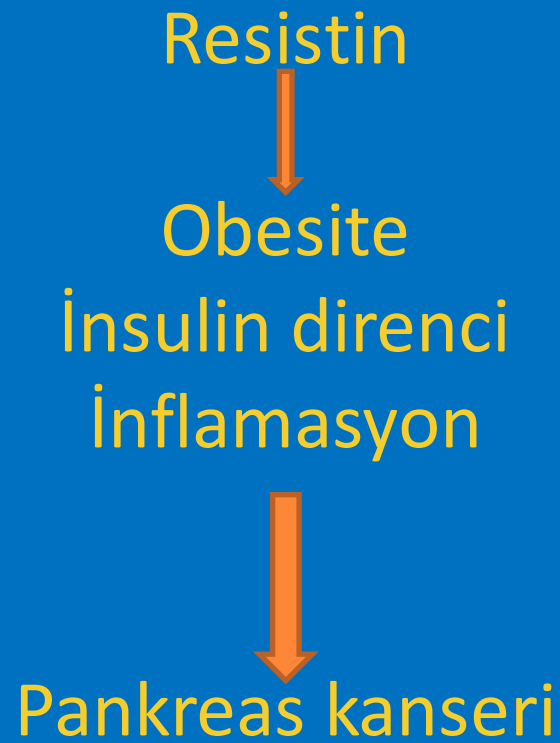
RESİSTİN

- (Adipöz doku-spesifik sekretuar faktör,ADSF)
- Adipositokinler (adiponektin, leptin, **resistin**, visfatinin, apelin...)
- Visseral yağ doku
- Metabolik sendrom gelişimi ve karsinogenezis !!!

Siegel R, Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.

Booth A, Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. Horm Mol Biol Clin Investig. 2015;21(1):57-74

- Resistin
- 12 –kDa, sistein-zengin bir polipeptid.
- İnsanda (farenden farklı olarak), adiposit dışındaki hücrelerde , özellikle de visseral yağ dokudaki makrofaj ve monositlerde de sentezlenir.
- Myozit, hepatosit ve adipositler üzerinde etkili



Filková M, The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. Clin Immunol. 2009;133:157–70.

AMAÇ

- Pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış olgularda
- İmmunohistokimyasal yöntemle resistin ekspresyonu
- Sağkalım ve prognozla ilişkisi

GEREÇ - YÖNTEM

- Ocak 2010- Ekim 2013, AEAH
- Histopatolojik tanı : Pankreas duktal adenokarsinom
- Görüntüleme yöntemleri ve klinik olarak evrelendirme çalışmaları yapılmış olan hastalar American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. edisyonuna göre yeniden evrelendirilme
- Hasta dosyaları : yaş, cinsiyet, evre ve tedavi bilgileri

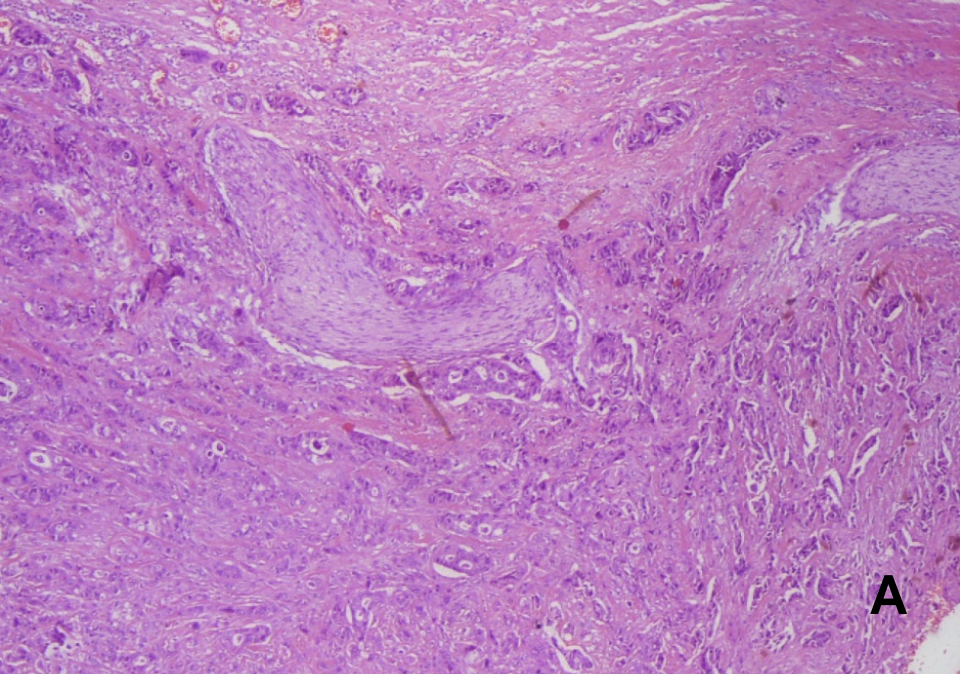
İmmunohistokimyasal boyama: (Anti-Resistin antibody (ab136877))

- Tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma
- Skorlama , Lee YC ve ark; meme ca

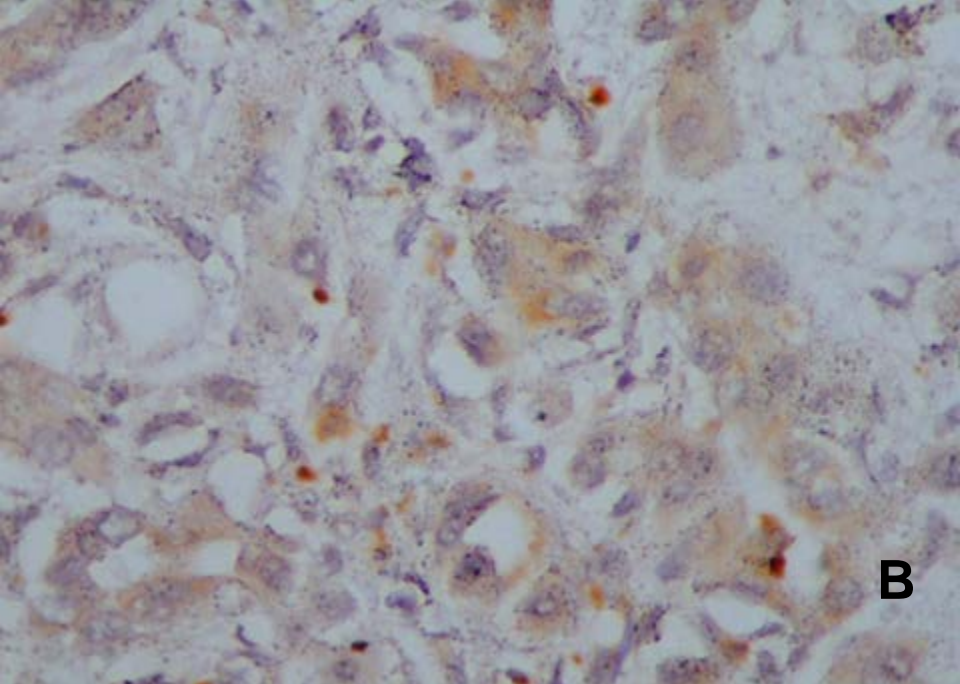
Skor	Boyanan hücre
0	yok
1	≤ %25
2	%26-50
3	%51-75
4	≥ %76

Skor 0 :negatif

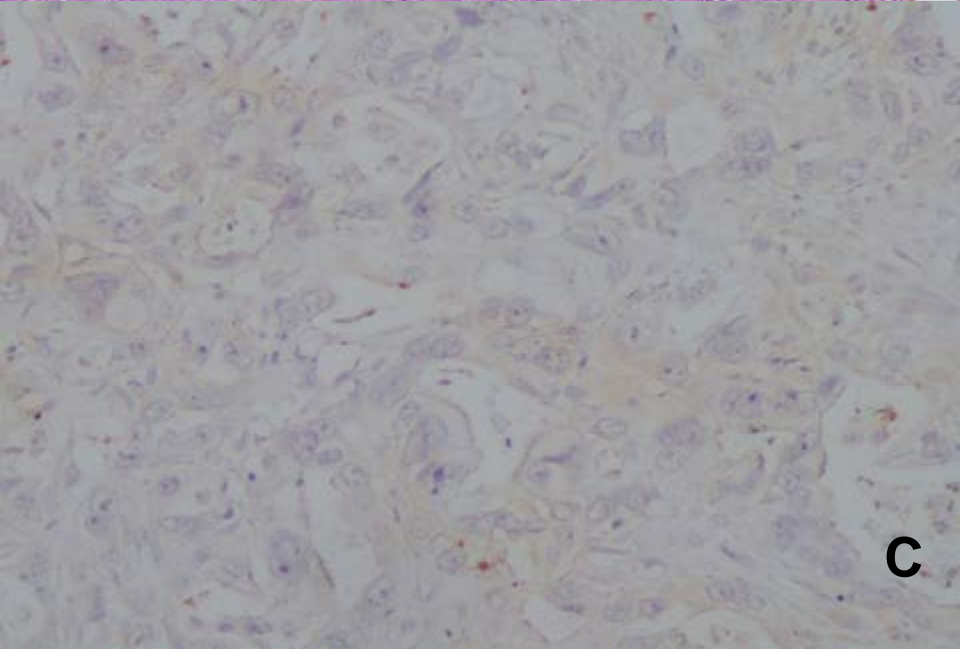
1,2,3 ve 4 :pozitif



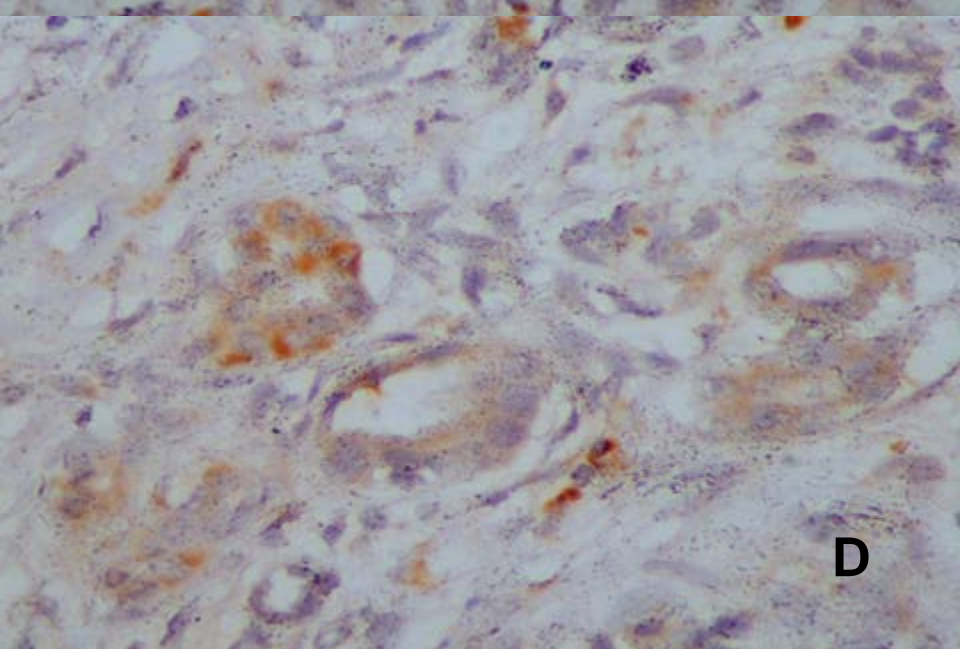
A



B



C



D

A: PDA,H&E,X100. B,C,D: RESISTIN X400

- İstatistiksel analiz SPSS for Windows 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı.
- Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi.
- Gruplar arasındaki farklar Ki-kare ve Mann-Whitney testi ve yaş normal dağılım gösterdiğinde student-t testeri kullanılarak incelendi.
- Kaplan Meier sağkalım analizi ile immünohistokimyasal pozitif ve negatif sonuçların her birinin sağkalımla ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel farklar Log-rank testi ile doğrulandı. Anlamlı p değeri 0,05 olarak kabul edildi

BULGULAR

- 26 hasta: 11 (%42.3) kadın, 15 (%57.7) erkek
- Ortalama yaş: 69.1+8.6 (Range 51-89).
- Evre 2: 3 (%11.5), Evre 3: 7 (%26.9), Evre 4: 16 (%61.5)
- Palyatif cerrahi : 3, Küratif cerrahi : 8,
Cerrahi rezeksiyon \emptyset , biyopsi : 15

- Resistin:
- Negatif: 20 (%76.9) Pozitif: 6 (%23.1)
- *Resistin ekspresyonu ile cinsiyet, yaş, evre ve yapılan cerrahi işlem açısından ilişki saptanmadı* (p:0.664, p:0.217, p:0.773, p:0.599)

- Medyan takip süresi : 5 ay (Range 0,43- 50.5)
12 aylık sağkalım: %23, 4 aylık sağkalım: %14, medyan sağkalım: 4.4+/- 2 (%95 Confidence Interval 0.38-8.42)
- Sağkalıma etki eden faktörler univariate analiz ile araştırıldığında cinsiyetin, performans skorunun ve evrenin sağkalımla ilişkisi saptanmadı (p:0.228, p:0.835, p:0.16).
- *Resistin ekspresyonu ile sağkalım arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.685).*

TARTIŞMA

- Adipositokinler:
 - lipid ve glukoz metabolizması, enerji dengesi, vücut homeostasisinin düzenlenmesi
 - inflamatuvar süreçler
 - Kanser gelişimi, progresyon, prognozun belirlenmesi
- Resistin : meme, mide, kolorektal, özofagus, prostat, pankreas ve endometrium kanserleri

Diakowska D, Markocka-Mączka K, Szelachowski P, Grabowski K. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients. Dis Markers. 2014;2014:619-49.

- Resistinin karsinogenezdeki etkileri değişik mekanizmalar aracılığıyla meydana gelebilir:

1- NF- κ B yolağı aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinlerin hücre yüzey reseptör artışını ve lipoprotein metabolizmasını düzenleyerek ve hiperkoagulabl bir çevre içinde inflamasyonu indükleyerek pro-trombotik bir durum yaratılması

2- İnflamasyon ve tümörigenezde önemli rol oynayan sinyalizasyon yollarının aktivasyonu (SDF-1, TLR-4)

3- Anjiyogenetik yolların aktivasyonu, proanjiyogenik protein vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'nin indüksiyonu ve metastaza neden olan endotel hücre tüplerinin oluşumu

4- Tümör invazyonu ve metastazda rolü olan metalloproteinazların (MMPs) indüksiyonu ve MMPs doku inhibitörlerinin azalması

- Resistinin bir kanser tedavi hedefi olduğu,
- Akciđer kanserinde , Tömör – ilişkili dendritik hücrelerden kaynaklanan resistinin, fenotipik geçişi ve kanser progresyonunu arttırdığı, epigenetik modifikasyonlara neden olduğu düşünölmektedir
- Resistinin nötralizasyon antikörları ile inhibisyonunun kanser gelişimini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır
- Agresif invaziv akciđer kanserlerini hedef alan antiresistin stratejilerinin faydalı olabileceđi tahmin edilmektedir

Kuo CH, Lung tumor-associated dendritic cell-derived resistin promoted cancer progression by increasing Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1/Twist pathway. Carcinogenesis. 2013;34(11):2600-9.

- Farklı kanser türlerinde yapılan çalışmalarda
 - Serum resistin düzeyleri
 - İHK yöntemle resistin ekspresyonu
 - Klinik-patolojik parametrelerle ilişkisi

- Kolorektal kanser olgularında resistin;
 - Ca > Kontrol gr
 ≈ Adenomatöz polip
 - Evre ↑ → Resistin düzeyi ↑
 - Resistin ~ CRP → inflamatuvar süreçlerle ilişkili

- Gastroözofageal kanser olgularında resistin;
 - Tümör (+) mukoza > Normal mukoza
 - En ↑ resistin düzeyleri : kaşektik ve uzak metastazlı hastalarda

- İntestinal-tip gastrik karsinomlarda resistin,
 - Resistin ↑ : Tümör invazyonu , lenf nodu metastazı ve tümör diferansiasyonu ile ilişkili

Kumor A, Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma patients. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Mar;24(3):275-81.

Danese E, . The role of resistin in colorectal cancer. *Clin Chim Acta.* 2012;413(7-8):760-4.

Diakowska D,. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients. *Dis Markers.* 2014;2014:619-49.

Kusminski CM, Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(3):243-56.

- Meme kanseri ve komşu N dokuda resistin;
 - Ca : (+), N doku: (-)
 - Resistin \uparrow : Tümör boyutu, evre, lenf nodu metastazı, ER düzeyi ile ilişkili.
 - ER negatif : Daha malign bir klinikopatolojik durum ve survival \downarrow

- Prostat kanseri ve BPH'ta resistin;
 - Ca > BPH
 - Gleason skor \uparrow : Resistin \uparrow

➤ Pankreas kanser gelişiminde obesitenin etkisi ?

• obes farelerde:

- ✓ tümör boyutu
- ✓ metastaz
- ✓ mortalite



Obesitede görülen insülin rezistansı direkt olarak tümör mikroçevresini etkiliyor ve pankreas kanserinin gelişimi ve yayılımına neden oluyor.

Zyromski NJ, Obesity potentiates the growth and dissemination of pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146(2):258-63.



- Jiang CY ve ark, pankreas duktal adenoca,45 olgu,İHK
- Resistin ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler ve prognoz arasındaki ilişki ?
- 22 (%48.9) hasta: Resistin (+)
- ❖ *Çalışmamızdaki oran: %23*
- Evre III-IV > evre I-ve II (Japan Pancreas Society evrelemesine göre)
- ❖ *Çalışmamızda evre ile resistin ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı.*

Jiang CY, Expression of the adipocytokine resistin and its association with the clinicopathological features and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncol Lett. 2012;4(5):960-964

- Çalışmamızın önemli kısıtlılıkları :
- Olgu sayısının azlığı
- Olguların yaklaşık %60'ında (15 olgu) incelenen materyalin az sayıda tümör hücresi içeren küçük biyopsi materyali olmasıdır.
- Resistin ekspresyonu : %23.1
- Performans skoru, evre gibi bilinen prognostik faktörlerin sağkalımla ilişkisi ve
- Resistin ekspresyonunun pankreas kanserinde prognozla ilişki olduğu gösterilememiştir.

SONUÇ

- ✓ Adipokinler → preneoplastik hücreler
 - ✓ Sinyalizasyon yollarının aktivasyonu
 - ✓ Aberan sellüler proliferasyon
 - ✓ Malign fenotipe transformasyon
-
- Resistinin kanser gelişimi, progresyonu ve prognoz belirlenmesinde rolü olduğunu düşündüren farklı kanser türlerinde yapılmış çalışmalar mevcut
 - Pankreas kanserindeki etkisini göstermek amacıyla daha çok çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir

Teşekkürler....