

Vimentīns, E-kadherīns un Ki-67 proteīns hepatocelulāras karcinomas imūnfenotipā

Džeina Mežale¹, Ilze Štrumfa¹, Andrejs Vanags², Ilze Fridrihsone¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Patoloģijas katedra

² Ķirurģijas katedra

Ievads. Hepatocelulārā karcinoma (HCC) ir pasaulē piektais biežāk diagnosticētais ļaundabīgais audzējs, kā arī otrais vadošais nāves cēlonis onkoloģisko saslimšanu dēļ. Augstie mirstības rādītāji galvenokārt tiek saistīti ar tādām HCC agresivitātes pazīmēm kā invāzija, intrahepatiskās un / vai ekstrahepatiskās metastāzes (Hao *et al.*, 2014). Lai gan audzēja agresīvās izplatības precīzs mehānisms nav skaidrs, tās pamatā var būt epiteliāli mezenhimāla transformācija (EMT): šūnu diferenciācijas izmaiņas, kuras rodas, zaudējot starpšūnu kontaktus un iegūstot izteikti invazīvas īpašības (Mikulits *et al.*, 2009).

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētījuma mērķis bija izvērtēt EMT un proliferācijas aktivitāti hepatocelulāras karcinomas audos, analizējot vimentīna, E-kadherīna un Ki-67 proteīna ekspresijas līmeni HCC imūnfenotipā.

Retrospektīvā pētījumā tika iekļauti 50 secīgi, morfoloģiski apstiprināti HCC gadījumi. EMT izpēti ar imūnhistoķīmiskās vizualizācijas metodi tika noteikta E-kadherīna un vimentīna ekspresija. Tika noteikta arī neoplastisko šūnu proliferācijas frakcija, veicot Ki-67 proteīna vizualizāciju. E-kadherīna un vimentīna ekspresija neoplastiskajās šūnās tika mērīta ar datormorfometrijas metodi, nosakot ekspresijas plašumu (pozitīvo neoplastisko šūnu frakcija, %), kā arī vērtēta semikvantitatīvi intensitātes aspektā: 0 – negatīva, 1 – vāji pozitīva, 2 – mēreni pozitīva, 3 – intensīvi pozitīva reakcija. Ki-67 ekspresija tika mērīta kā datormorfometrijas ceļā noteikta pozitīvo neoplastisko šūnu frakcija (%). Datormorfometrijas tehnoloģiskajam nodrošinājumam izmantota specializētā audu analīzes programma *NIS Elements* (Nikon, Tokija, Japāna), kā optisko sistēmu lietoja mikroskopu *Eclipse Ci-L* (Nikon) sistēmā ar kameru DS-Fi2 (Nikon). Datu apstrādei izmantota deskriptīvā statistika, nosakot vidējo vērtību ± standartdeviāciju, kā arī 95% ticamības intervālu (Altman *et al.*, 2000). Statistiskie aprēķini veikti *SPSS Statistics* programmā.

Rezultāti. Tika identificēti 50 secīgi HCC gadījumi – 36 (95% TI: 58,2–82,6) pacienti bija vīrieši, bet 14 (95% TI: 17,4–41,8) – sievietes. Pacientu vidējais vecums bija $63,8 \pm 9,4$ gadi (95% TI: 61,1–66,5). Vidējā proliferācijas frakcija, nosakot Ki-67, bija $26,1 \pm 18,2\%$ (95% TI: 17,6–34,6). Vidējā E-kadherīna ekspresijas intensitāte HCC audos bija zemāka ($1,5 \pm 1,0$) nekā peritumorozajos hepatocītos ($1,7 \pm 1,0$) un reaktīvajos žultsvados ($2,7 \pm 0,4$). Vimentīna ekspresiju HCC šūnās pārsvarā nenovēroja, 85% gadījumu tā bija negatīva (95% TI: 63,1–95,6), tās vidējā intensitāte bija $0,2 \pm 0,6$. Vimentīna ekspresija hepatocītos ap audzēju variēja, savukārt reaktīvajos žultsvados tā sasniedza vidēji $1,3 \pm 1,2$.

Secinājumi.

1. Pētījuma grupā novēroja niecīgu vimentīna ekspresiju, kas ļauj secināt, ka epiteliāli mezenhimālās transformācijas izteiktība HCC ir zema. EMT reaktīvajos aknu audos noris intensīvāk nekā primārajos aknu audzējos.
2. HCC ir diskohezīvs audzējs ar tendenci uz E-kadherīna zudumu salīdzinājumā ar reaktīvi izmainītajām šūnām. Līdz ar to E-kadherīna darbības atjaunošana potenciāli varētu būt viens no terapijas mērķiem.
3. EMT hepatocelulārajā karcinomā kvalitatīvi atšķiras no analoga procesa reaktīvajos hepatocītos un žultsvados. Audzējam ir raksturīgs zems vimentīna līmenis un šūnu kohēzijas zudums, bet reaktīvajai EMT – augstāka vimentīna ekspresija uz saglabātas adhēzijasfona.
4. Pētījumā iegūtie dati liecina, ka HCC ir audzējs ar zemu proliferācijas aktivitāti, kas netieši norāda uz samazinātu audzēja spēju reaģēt uz ķīmijterapiju.