

## Augstas malignitātes neuroendokrīnu un plakanšūnu vēžu diferenciālās diagnostikas algoritma izstrāde

Andrejs Vanags, Ilze Štrumfa<sup>1</sup>, Ervīns Vasko<sup>1</sup>,  
Arnīs Āboliņš<sup>1</sup>, Zane Simtniece<sup>1</sup>, Jānis Gardovskis

Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Ķirurģijas katedra, Latvija  
<sup>1</sup> Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Patoloģijas katedra, Latvija

**Ievads.** Plaušu vēzis ir viens no biežākajiem un agresīvākajiem ļaundabīgajiem audzējiem [Parkin, 2001; Ferlay, et al., 2013]. Tā pareizas terapijas priekšnoteikums ir pareiza diagnoze [Travis, et al., 2013], t. sk. audzēja histoloģiskā veida noteikšana. Sīkšūnu un nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšana būtiski atšķiras [Reck, et al., 2013; Goldberg, et al., 2013], bet dažādu augstas malignitātes audzēju morfoloģiskā uzbūve var būt līdzīga.

**Darba mērķis.** Pētījuma mērķis ir novērtēt imūnhistoķīmiska diferenciāldiagnostikas algoritma informativitāti, lai atšķirtu sīkšūnu un plakanšūnu plaušu vēzi.

**Materiāls un metodes.** Pētījuma veikšanai retrospektīvi identificēti secīgi, arhivēti plaušu audzēju gadījumi. Morfoloģiskā diagnoze verificēta atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas kritērijiem [Travis, et al., 2004]. Pētāmajā grupā iekļauti 57 sīkšūnu un 74 plakanšūnu vēža gadījumi. Visu audzēju audi diagnostikas mērķiem pakļauti imūnhistoķīmiskai vizualizācijai, nosakot hromogranīna A (ChrA), CD56, TTF-1, augsta molekulsvara citokeratīna (CKH) un p63 ekspresiju (visi reaģenti – Dako, Glostrupa, Dānija). Antigēna ekspresija tika uzskatīta par pozitīvu, ja vismaz 5% neoplastisko šūnu konstatēta specifiska reakcija atbilstošajā šūnas komponentā. TTF-1 un p63 ekspresija tika vērtēta šūnu kodolā, CD56 – membrānā, ChrA un CKH ekspresija – citoplazmā vai tās daļā, t. sk. perinukleārajā apvidū. Katram antigēnam tika noteikts ekspresijas biežums, jutība, specifiskums, pozitīvā un negatīvā prediktīvā vērtība, kā arī šo parametru 95% ticamības intervāli (TI). Analogi vērtēts kopējais diagnostiskais algoritms. Pētījumā izmantota *Kappa* un *CIA* programmatūra.

**Rezultāti.** Sīkšūnu vēzim bija raksturīga hromogranīna A (84,2%; 95% TI = 72,6–91,5), CD56 (94,7%; TI = 85,6–98,2) un TTF-1 (42,1%, TI = 30,2–55,0) ekspresija. Hromogranīna ekspresija pārsvarā izpaudās kā perinukleāra punkta reaktivitāte (85,4% (TI = 72,8–92,8) pozitīvo gadījumu vai 71,9% (TI = 59,2–81,9) visu pētīto sīkšūnu vēžu). Tikai retumis sīkšūnu vēža audos konstatēta CKH un p63 ekspresija: 12,3% (TI = 6,1–23,3) un 7,0% (TI = 2,8–16,7). Plakanšūnu vēža audos turpretim novērota bieža CKH (87,8%; TI = 78,5–93,5) un p63 (100,0%; TI = 95,1–100,0) ekspresija, reizēm – CD56 (16,2%; TI = 9,5–26,2), bet hromogranīns A un TTF-1 netika konstatēti: abu marķieru ekspresijas biežums 0% (TI = 0–4,9). Audzējā 32,8% (TI = 25,4–41,3) gadījumu konstatēti ietverti normālu audu elementi ar saglabātu kodolu morfoloģiju. Kopējā imūnhistoķīmiskās vizualizācijas algoritma efektivitātes parametri (jutība, specifiskums, pozitīvā un negatīvā prediktīvā vērtība) ir vismaz 93,7%, vērtējot pēc TI zemākās robežas.

### Secinājumi.

1. Izmantojot imūnhistoķīmiskas diferenciāldiagnostikas algoritmu, ko veido hromogranīns A, CD56, TTF-1, p63 un augsta molekulsvara citokeratīns, var ticami atšķirt sīkšūnu un plakanšūnu vēzi, tādēļ šis algoritms ieteicams klīniskajam diagnostiskajam lietojumam.
2. Sīkšūnu vēža imūnfenotips ietver TTF-1 ekspresiju. Pretstatā dažiem publicētajiem novērojumiem, sīkšūnu vēzis saglabā hromogranīna A ekspresiju, taču tās noteikšanai nepieciešama jutīga tehnoloģija, kas spēj identificēt perinukleāro reaktivitāti. CD56 ir mazāk specifisks, bet jutīgāks neuroendokrīnās diferenciācijas marķieris.
3. Plakanšūnu vēža diagnostikā augsta jutība un specifiskums piemīt p63 antigēnam.
4. Algoritma tehnoloģiskajā daļā jāietver piecu pētīto antigēnu vizualizācija. Reaktivitāte jāvērtē tikai neoplastiskās šūnās. Algoritma analītiskā daļa jāuzsāk ar augstas specifitātes marķieru (ChrA, TTF-1, p63) izvērtējumu, bet CKH un CD56 izmantojami kā nozīmīgi papildmarķieri. ChrA, TTF-1 un CD56 ekspresija liecina par sīkšūnu vēzi, bet p63 un CKH – par plakanšūnu vēzi.

Pētījums veikts ESF līdzfinansētā projekta Nr. 2013/0004/1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/020 ietvaros.