

## Imūnhistoķīmiskais algoritms hepatocelulāra vēža un metastātiska kolorektāla vēža diagnostikai

Jānis Vilmanis, Andrejs Vanags, Ilze Štrumfa<sup>1</sup>, Inese Driķe<sup>1</sup>,  
Zane Simtniece<sup>1</sup>, Ervīns Vasko<sup>1</sup>, Jānis Gardovskis

Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

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

**Ievads.** Aknu audos esošs ļaundabīgs audzējs pēc savas histogēnēzes var būt gan hepatocelulāra karcinoma, gan metastāze. Savukārt nozīmīgu daļu metastāžu aknās rada vēdera dobuma orgānu audzēji, t. sk. kolorektāla karcinoma. Tā kā hepatocelulāras karcinomas un kolorektālas karcinomas aknu metastāžu ārstēšanas taktika atšķiras, svarīga ir pareiza diagnoze.

**Darba mērķis.** Pētījuma mērķis ir izstrādāt imūnhistoķīmiskās diferenciāldiagnostikas algoritmu primāras hepatocelulāras karcinomas un kolorektālas adenokarcinomas aknu metastāžu pareizai novērtēšanai.

**Materiāls un metodes.** Mērķa sasniegšanai tika retrospektīvi identificēti secīgi, arhivēti aknu audu materiāli no 2009. līdz 2013. gadam, t. sk. audzēju *core* biopsijas un operāciju materiāls. Gadījumos, kad bija veikta gan biopsija, gan operācija, tālākai izpētei tika izmantots operācijas materiāls. Diagnozes verifikācijai katru pētāmo gadījumu izvērtēja 2 patologi atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas klasifikācijām un kritērijiem [Mills, et al., 2010]. Visos gadījumos veikta imūnhistoķīmiska citokeratīna 20 (CK20), CDX2, hepatocītu antigēna, TTF-1 proteīna,  $\alpha$ -fetoproteīna un CD10 vizualizācija, izmantojot augstas jutības polimēro vizualizācijas sistēmu *EnVision*, audos saistīto primāro antivielu vizualizācijai un 3,3-diaminobenzidīnu kā hromogēno aģentu. Rezultātu vērtēšanai izmantota kombinēta skala, kas apvieno semikvantitatīvu ekspresijas intensitātes vērtējumu un kvantitatīvu pozitīvo šūnu relatīvā daudzuma noteikšanu. Ekspresija uzskatīta par pozitīvu, ja mērenas vai augstas intensitātes ekspresiju konstatēja vismaz 5% neoplastisko šūnu. Statistiskai analīzei izmantota aprakstošās statistikas metodes ar 95% ticamības intervāla (TI) noteikšanu saskaņā ar *Altman, et al., 2000 (CIA programmatūra)*.

**Rezultāti.** Pētāmo grupu veidoja 36 hepatocelulāras karcinomas un 27 kolorektālas adenokarcinomas metastāzes aknās. Citokeratīna 20 ekspresiju, kuras plašums pārsniedz 5% neoplastisko šūnu, konstatēja 80% (95% TI = 48,0–94,3) metastātisku kolorektālu karcinomu, bet nebija neviena metastātiska kolorektāla vēža, kurā CK20 ekspresija būtu pilnībā negatīva. Reaktivitāte bija izteikti heterogēna. Nukleāru CDX2 ekspresiju konstatēja pat 100% (95% TI = 64,6–100,0) metastātisku kolorektālu karcinomu, un šis izmeklējums sniedza mazāk heterogēnu ainu. Turpretim hepatocelulāra vēža audos CDX2 ekspresiju nekonstatēja: 0% (95% TI = 0,0–35,4). Nevienā hepatocelulāras karcinomas gadījumā nekonstatēja plašu CK20 ekspresiju: 0% (95% TI = 0,0–25,9), bet citokeratīna 20 ekspresiju neoplastiskā *Mallory* hialīnā vai retās audzēja šūnās konstatēja 36,4% (95% TI = 15,2–64,4) šo audzēju. Metastātiska kolorektāla adenokarcinoma nesaturēja TTF-1 un  $\alpha$ -fetoproteīnu (0%; 95% TI = 0,0–12,5), reti ekspresēja hepatocītu antigēnu (11,1%; 95% TI = 3,9–28,1), bet relatīvi biežāk – CD10 (44,4%; 95% TI = 27,6–62,7). Hepatocelulāru vēžu vidū TTF-1 ekspresijas biežums bija 75,0% (95% TI = 58,9–86,3), bet  $\alpha$ -fetoproteīnu konstatēja 58,3% (95% TI = 42,2–72,9), hepatocītu antigēnu 75,0% (95% TI = 55,1–88,0) un CD10 – 28,6% (95% TI = 13,8–50,0) šo audzēju.

### Secinājumi.

1. Hepatocelulāras karcinomas imūnfenotips ietver citoplazmatisku TTF-1, hepatocītu antigēna un  $\alpha$ -fetoproteīna ekspresiju.
2. Kolorektālai karcinomai raksturīga CDX2 un citokeratīna 20 ekspresija.
3. Izmantojot imūnhistoķīmiskās diferenciāldiagnostikas algoritmu, ko veido citokeratīns 20, CDX2, hepatocītu antigēns, TTF-1 un  $\alpha$ -fetoproteīns, var ticami atšķirt hepatocelulāru un metastātisku kolorektālu karcinomu, tādēļ šis algoritms ieteicams klīniskās diagnostikas lietojumam.