

Kaulu smadzeņu trepānbiopsiju imūnhistoķīmisks raksturojums pacientiem ar dažādām mielomas slimības klīniskām stadijām

Jurijs Nazarovs^{3,5}, Sandra Lejniece^{1,4}, Regīna Kleina^{2,5}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra, Latvija

³ Rīgas Hematoloģijas centrs, Latvija

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnika, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Patoloģijas centrs, Latvija

Ievads. Latvijā gadā vidēji tiek reģistrēti ap 100 mielomas slimības jeb multiplas mielomas (MM) jaunu gadījumu [Lejniece, Pildava, 2012]. Imūnhistoķīmiskie (IHĶ) izmeklējumi ir svarīgi MM diagnostikā un tās prognozes noteikšanā [Santra, et al., 2011]. MM pacientiem ir konstatētas dažādas hromosomālas izmaiņas [Bergsagel, et al., 2001]. Atipiskie plazmocīti ekspresē aberantus imūnhistoķīmiskus marķierus, kuru loma saslīmšanas prognozē ir dažāda [Kumar, 2005]. MM klīnisko stadiju nosaka saskaņā ar Djurī un Salmona klasifikāciju [Durie, Salmon, 1975], un arvien biežāk sāk lietot Starptautisko MM stadiju sistēmu, nosakot $\beta 2$ mikroglobulīna līmeni [Philip, et al., 2005].

Darba mērķis ir raksturot mielomas šūnu infiltrāciju kaulu smadzenēs, nosakot imūnhistoķīmisko prognostiski aberanto marķieru CD20, LCA (CD45), Ki-67, Bcl-2, p53 un ciklīna D1 ekspresijas biežumu atkarībā no MM klīniskās stadijas, izmantojot Djurī un Salmona klasifikāciju.

Materiāls un metodes. Mēs izvērtējām 40 pacientu trepānbiopsijas no Rīgas Hematoloģijas centra. Klīniskie dati tika iegūti no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Hematoloģijas klīnikas pacientu ambulatorajām kartēm. Morfoloģisko datu izpētē tika lietotas rutīnas krāsošanas metodes: hematoksilīns un eozīns, PAS, Gimza, Gordona retikulīna noteikšana. Izmantojot IHĶ *EnVision* vizualizācijas sistēmu, visiem pacientiem tika noteikti CD138, CD20, LCA, ciklīns D1, p53, Ki-67, bcl-2, Kappa, Lambda, CD56 marķieri. Kontroles grupa bija 3 pacientu mugurkaula operācijas materiāls ar diagnozi: deformējošs spondilīts. IHĶ antigēna ekspresija plazmatiskajās šūnās tika noteikta procentuāli, sadalot antigēnu ekspresiju 4 grupās: pozitīva - > 30-50% ekspresija šūnās; vidēji pozitīva - 16-30% ekspresija šūnās; vāji pozitīva - ļoti vājas intensitātes ekspresija - > 30-50% - šūnās; negatīva - 0-15% ekspresija šūnās. Dati tika apstrādāti ar *Microsoft Excel* 2010.

Rezultāti. Pacientu vidējais vecums bija 64,9 gadi (36-90), σ - 22, φ - 18, klīniskās stadijas bija no Ia līdz IIIb. Ia stadija (n = 5): kaulu smadzeņu vidēja celularitāte (46%), vidējais plazmocītu daudzums - 45%; Kappa⁺ - 60% (n = 3) un Lambda⁺ - 40% (n = 2). Plazmoblastisku diferenciāciju konstatē 40% (n = 2). 100% (n = 5) bcl-2 un CD56 bija pozitīvs; 60% (n = 3) ciklīns D1 - pozitīvs un 40% (n = 2) Ki-67 - pozitīvs. CD20 un p53 vāju pozitivitāti konstatē attiecīgi 20% (n = 1) un 60% (n = 3) gadījumos.

Ia stadija (n = 21): kaulu smadzeņu vidējā celularitāte - 45%, vidējais plazmocītu daudzums - 41,7%, Kappa⁺ - 38% (n = 8) un Lambda⁺ - 62% (n = 13). Plazmoblastisku diferenciāciju konstatēja 33% (n = 7). Bcl-2⁺ - 90% (n = 19) un CD56⁺ - 86% (n = 18). Ki-67 un p53 pozitivitāti konstatēja attiecīgi 38% (n = 8) un 28% (n = 6). Ciklīna D1 ekspresija bija pozitīva 38% (n = 8) un vidēji pozitīva - 19% (n = 4). CD20 vidēju pozitivitāti konstatēja tikai 10% (n = 2). Iib stadija (n = 8): kaulu smadzeņu vidējā celularitāte - 41,6%, vidējais plazmocītu daudzums - 25,4%, Kappa⁺ - 75% (n = 6) un Lambda⁺ - 25% (n = 2). Plazmoblastisku diferenciāciju konstatēja 37% (n = 3), bcl-2⁺ - 53% (n = 5), CD56⁺ - 75% (n = 6) un ciklīns D1 pozitīvs - 25% (n = 2). CD20 un Ki-67 ekspresējās ar vidēju pozitivitāti atbilstoši 13% (n = 1) un 50% (n = 4). p53 visos gadījumos (n = 8) bija negatīvs.

IIIa un IIIb stadija (n = 6): kaulu smadzeņu vidējā celularitāte - 84%, vidējais plazmocītu daudzums - 72,5%, Kappa⁺ - 83% (n = 5) un Lambda⁺ - 17% (n = 1). 67% (n = 4) konstatēja plazmoblastisku diferenciāciju, 67% (n = 4) - Bcl-2 un CD56 pozitivitāti. Ciklīna D1, Ki-67 un CD20 ekspresija tika traktēta kā vidēja pozitivitāte, kas attiecīgi tika konstatēta 17% (n = 1), 33% (n = 2) un 17% (n = 1) gadījumos. p53⁺ pozitīvu un vāji pozitīvu ekspresiju konstatē attiecīgi 67% (n = 4) un 33% (n = 2) gadījumos.

Secinājumi. Mūsu analizētajā slimnieku grupā visbiežāk tika konstatēta IIa stadija (n = 21). Kā morfoloģiskus prognostiskus kritērijus var izmantot kaulu smadzeņu celularitāti un plazmocītu procentuālo skaitu attiecībā pret citām hemopoētiskām šūnām, kas pieaug, palielinoties klīniskai stadijai. CD56 aberantā pozitivitāte vairāk raksturīga pacientiem ar I un nedaudz retāk ar IIa stadijas audzēju. Bcl-2 ekspresija samazinās MM pacientu grupās ar IIB un III stadijas audzēju. p53 pozitivitāti un ciklīna D1 negatīvātāti visbiežāk konstatē III stadijas MM pacientu grupā. Mielomas šūnu proliferatīvās aktivitātes interpretāciju apgrūtināja trepānbiopsijas ar nelielu šo šūnu procentuālo daudzumu (< 30%), jo Ki-67 tiek konstatēts arī citās hemopoētiskās šūnās.