

Metastāžu veidošanās molekulārie faktori ķirurģiski ārstētā kolorektālā karcinomā

Ilze Štrumfa¹, Ervīns Vasko¹, Andrejs Vanags²,
Inese Driķe¹, Jānis Gardovskis²

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Patoloģijas katedra,

² Ķirurģijas katedra

Ievads. Kolorektālais vēzis ir otrs biežākais ļaundabīgais audzējs Eiropā un trešais – pasaulē [Ferlay, et al., 2013; Ferlay, et al., 2014]. Šī audzēja terapijā izšķiroša nozīme ir savlaicīgai radikālai ķirurģiskai ārstēšanai. Attīstoties audzēja metastāzēm, terapijas iespējas kļūst ierobežotas, un pacienta prognoze pasliktinās.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Mūsu pētījuma mērķis ir noteikt molekulāros faktoros, kuri ir saistīti ar kolorektālas karcinomas (KRK) metastāžu attīstību limfmezglos. Pētījumā tika retrospektīvi atlasīti secīgi, ķirurģiski ārstēti KRK gadījumi ar vienādu lokālo izplatību (pT3). Pētāmā grupa ietvēra 160 KRK gadījumus ar metastāzēm limfmezglos (pT3N+), turpretī kontrolgrupa sastāvēja no 170 KRK bez metastātiskas izplatības (pT3N0). Pētāmās grupas ietvaros tika atsevišķi izvērtēti primārais audzējs un tā limfmezglu metastāzes. Izmantojot imūnhistoķīmijas metodes, tika noteikta Ki-67, E-kadherīna, p53, vimentīna, citokeratīna 20 (CK20), CDX2, hromogranīna A un CD56 ekspresija. Lai iegūtu imūnhistoķīmiskā marķiera summārās ekspresijas kvantitatīvo vērtējumu, tika atsevišķi izvērtēta ekspresijas intensitāte (0–3) un pozitīvo šūnu īpatsvars (%). Ki-67 ekspresija jeb proliferācijas aktivitāte tika izvērtēta kā pozitīvo šūnu īpatsvars (%). Rezultātu analizē tika pielietotas aprakstošās statistikas metodes, ar *Confidence Interval Analysis* programmatūru aprēķinot 95% ticamības intervālu (TI) saskaņā ar Altman, et al., 2000.

Rezultāti. Statistiski nozīmīgi augstāka E-kadherīna summārā ekspresija konstatēta kolorektālā karcinomā bez metastāžu izplatības limfmezglos (pT3N0), salīdzinot to ar metastāzējošu KRK (pT3N+): 2,07 [95% TI = 1,96–2,19] vs. 1,43 [1,31–1,54]. Savukārt šūnu proliferācijas aktivitāte pT3N0 audžos bija statistiski ticami zemāka: 37,90% [35,19–41,69] vs. 58,00% [54,79–61,21] pT3N+ kolorektālās karcinomas audos. Epiteliāli mezenhimāla transformācija un neuroendokrīna diferenciacija tika novērota reti, vidējai summārai ekspresijai nepārsniedzot 0,02 [0,01–0,03] un 0,12 [0,10–0,15]. Aberantā p53 proteīna un CDX2 ekspresija pētāmajā un kontroles grupā neatšķīrās. Kolorektāla karcinoma bez metastāzēm statistiski nozīmīgi vājāk ekspresēja citokeratīnu 20: pT3N0–0,94 [0,83–1,05] vs. pT3N1–1,24 [1,12–1,36]. Salīdzinot pētāmās grupas primāro audzēju ar tā limfmezglu metastāzēm, kā vienīgā atšķirība tika novērota paaugstināta hromogranīna A summārā ekspresija primārajā audzējā: 0,12 [0,10–0,15] vs. 0,00 [0,00–0,01].

Secinājumi.

1. Adhēzijas zudums un augstāka proliferācija lokāli progresējušā (pT3) kolorektālā karcinomā ir statistiski ticami saistīta ar limfmezglu metastāzēm.
2. Epiteliāli mezenhimāla transformācija nav raksturīga atrade kolorektālā vēža audos, ko tikai retumis novēro arī metastāzējošos audžos un limfogēnās metastāzēs.
3. Lai gan neuroendokrīna diferenciacija kolorektāla vēža audos ir reta, tomēr tās klātbūtne primārajā audzējā ir saistīta ar metastāžu izveidi. Metastāzēšanās procesā neuroendokrīna diferenciacija zūd.
4. Metastāzēšanās procesā statistiski ticamas izmaiņas kolorektālās karcinomas imūnfenotipā ir retas.