# Streszczenie

Najczęściej spotykanym pierwotnym nowotworem wątroby jest rak wątrobowokomórkowy (HCC). Pod względem częstości występowania zajmuje on szóste miejsce na świecie przy czym liczba zachorowań wzrasta
z każdym rokiem. HCC jest przyczyną około 692 tysięcy zgonów rocznie
na świecie, co plasuje go na trzecim miejscu wśród przyczyn śmierci związanych z chorobą nowotworową.

Zidentyfikowano już ponad 160 genów, których zmiany leżą u podłoża rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Przekłada się to między innymi
na heterogenny charakter tego nowotworu oraz leży u podstaw trudności
w jego leczeniu. Dlatego też poszukiwania nowych metod leczenia systemowego raka wątrobowokomórkowego ukierunkowywane jest nie
na produkty ekspresji pojedynczych genów, ale na określone szlaki sygnałowe posiadające udowodniony związek z patogenezą HCC.

Mimo znacznych postępów w leczeniu raka wątrobowokomórkowego jakich dokonano w przeciągu ostatnich lat, wczesne jego rozpoznanie nadal pozostaje kluczowe w postępowaniu terapeutycznym. Warunkiem podjęcia właściwego postępowania leczniczego jest precyzyjne określenie charakteru zmian ogniskowych wątroby, co niejednokrotnie nastręcza wiele trudności. Ich różnicowanie oparte jest obecnie na takich metodach obrazowych jak tomografia komputerowa, rezonans magnetycznego oraz ultrasonografia
z użyciem kontrastu. W przypadkach wątpliwych zalecana jest weryfikacja histopatologiczna zmiany na podstawie oceny materiału biopsyjnego. Również na tym etapie diagnostyki napotykane są trudności polegające szczególnie na odróżnieniu zmian regeneracyjnych wątroby od ognisk wysokodojrzałego raka wątrobowokomórkowego.

Głównym celem pracy była ocena wartości diagnostycznej oznaczania białek JAK/STAT w materiale cytologicznym pochodzącym od chorych z HCC. Celami szczegółowymi było określenie odsetka komórek raka wątrobowokomórkowego wykazujących reakcję dodatnią z JAK/STAT, ocena wartości parametrów morfotycznych komórek raka wątrobowokomorkowego, wykazanie zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami cytomofrometrycznymi a obrazem klinicznym oraz próba wykazania korelacji pomiędzy ekspresją białek i morfometrią komórek HCC a obrazem klinicznym.

Do badań wykorzystany został archiwalny materiał cytologiczny pochodzący z biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych przeprowadzonych u 44 pacjentów w wieku 44-83 lata, u których potwierdzono HCC. Badania wykonano w Akademickim Ośrodku Dignostyki Patomorfologicznej
i Genetyczno-Molekularnej w Białymstoku.

Pacjentów podzielono na grupy I i II. Odpowiadały one poszczególnym stopniom zaawansowania klinicznego według skali BCLC. W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby wykorzystano dane dotyczące ognisk HCC, parametry biochemiczne, obecność wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej oraz skalę oceny stopnia sprawności według ECOG. Do celów porównawczych w każdej grupie badanej wydzielono dodatkowo podgrupy IA i IIA – pacjenci z towarzyszącą marskością wątroby oraz podgrupy IB i IIB – pacjenci bez marskości tego narządu. Do grupy porównawczej zakwalifikowano 17 chorych z pozapalną marskością wątroby u których wykonano badanie histopatologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji gruboigłowej i nie stwierdzono podejrzenia zmiany nowotworowej.

W grupie badanej oceniono następujące parametry cytomorfologiczne w odniesieniu do komórek HCC (grupa badana): powierzchnia komórek
i ich jąder (ND), współczynnik jądrowo/cytoplazmatyczny (N/C), współczynnik kształtu komórki (CD). Przeprowadzono także badanie immunohistochemiczne z wykorzystaniem króliczych monoklonalnych przeciwciał przeciwko białku STAT3: anty-STAT3 oraz króliczych przeciwciała poliklonalnych przeciwko białku JAK2: JAK2 antibody. W oparciu o wyniki tego badania oceniono zarówno stopień ekspresji białek JAK2/STAT3 jak i siłę reakcji dodatnich.

W oparciu o uzyskane dane nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy parametrami cytomorfotycznymi komórek raka wątrobowokomórkowego
a stopniem zaawansowania klinicznego choroby. Zaobserwowano natomiast korelację pomiędzy siłą reakcji z przeciwciałami anty-JAK2 i anty-STAT3, oraz stopniem ekspresji tych białek a stopniem zaawansowania klinicznego HCC. Dodatnią reakcję z STAT3 stwierdzono w odniesieniu do 90,9%, a z JAK2
w odniesieniu do 84,09% preparatów cytologicznych wykonanych w oparciu
o materiał z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej ogniska raka wątrobowokomórowego. W grupie porównawczej było to odpowiednio 17,64% - JAK2 i 11,7% - STAT3.

Wyniki wskazują na celowość stosowania oznaczania JAK2/STAT3
w diagnostyce morfologicznej HCC. Może to być szczególnie przydatne przy konieczności różnicowania wysokodojrzałego raka watrobowokomórkowego od zmian regeneracyjnych wątroby w perspektywie wczesnego rozpoznania choroby.