

И. В. Ивахно

Диагностическое и прогностическое значение васкуляризации папиллярных микрокарцином щитовидной железы

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: папиллярная карцинома, щитовидной железы новообразования, иммуногистохимия.

Неоднородность клинического поведения папиллярных микрокарцином щитовидной железы обуславливает поиск морфологических признаков агрессивного течения заболевания. С целью изучения диагностического значения васкуляризации папиллярных микрокарцином щитовидной железы проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34 и VEGF 22 гистологических препаратов. Установлено, что повышение уровня васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциируется с опухолевой инвазией, десмоплазией, нарушением созревания соединительной ткани. Не обнаружена зависимость между высоким уровнем васкуляризации и такими прогностическими признаками, как стадия заболевания по классификации TNM, метастазирование, экстраорганный инвазия. Результаты указывают, что васкуляризация служит показателем роста и прогрессии микрокарцином и не является значимым прогностическим фактором заболевания.

Діагностичне та прогностичне значення васкуляризації папілярних мікрокарцином щитовидної залози

I. V. Ivakhno

Неоднорідність клінічної поведінки папілярних мікрокарцином щитовидної залози зумовлює пошук морфологічних ознак агресивного перебігу захворювання. З метою вивчення діагностичного значення васкуляризації папілярних мікрокарцином щитовидної залози здійснили імуногістохімічне дослідження експресії CD34 і VEGF 22 гістологічних препаратів. Виявили, що підвищення рівня васкуляризації та експресії VEGF асоціюється з пухлинною інвазією, десмоплазією, порушенням дозрівання сполучної тканини. Не визначили залежність між високим рівнем васкуляризації й такими прогностичними ознаками, як стадія захворювання за класифікацією TNM, метастазування, екстраорганна інвазія. Результати свідчать, що васкуляризація є показником росту та прогресії мікрокарцином і не є значущим прогностичним чинником захворювання.

Ключові слова: папілярна карцинома, щитовидної залози новоутворення, імуногістохімія.**Патологія.** – 2015. – №1 (33). – С. 70–72

The diagnostic and prognostic value of vascularization in papillary thyroid microcarcinomas

I. V. Ivakhno

Aim. Variety of clinical behavior of the thyroid microcarcinomas (PTM) is the reason for searching for the morphologic features of aggressive disease course.

Methods and results. In 22 cases of PTM immunohistochemical examination of CD34 and VEGF expression was performed to investigate the diagnostic and prognostic value of vascularization. The association between high level expression of VEGF, microvessels density and morphological features such as tumor invasion, desmoplastic stromal reaction, disorder of connective tissue maturation was revealed. The relationship between high levels of vascularization and TNM stage of disease, lymph node metastasis, extrathyroid invasion was not found.

Conclusion. Results indicate that the vascularization is a sign of growth and progression of microcarcinomas and it is not a significant predictor of the disease.

Key words: Papillary, Carcinoma, Thyroid Neoplasms, Immunohistochemistry.**Pathologia.** 2015; №1 (33): 70–72

Папиллярные микрокарциномы щитовидной железы (ПМЦЖ) определяются, согласно классификации ВОЗ, как папиллярные раки щитовидной железы (ЩЖ) до 1 см в наибольшем размере [9]. Выбор лечебной тактики больных ПМЦЖ обусловлен наличием прогностических факторов течения заболевания [5]. Неблагоприятные факторы: метастазирование, рецидивирование, экстраорганный инвазия, BRAF-мутации [7,12]. Ряд авторов факторами плохого прогноза ПМЦЖ считают также мужской пол, возраст старше 45 лет, размер опухоли более 5 мм, мультифокальный рост, десмоплазию стромы [3,7]. Неоангиогенез сопровождает прогрессию и метастазирование опухолей различной локализации [6]. В научной литературе есть немногочисленные противоречивые сведения о прогностическом значении ангиогенеза для ПМЦЖ [4].

Цель работы

Изучение ангиогенеза в папиллярных микрокарцином щитовидной железы для прогноза течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Материал исследования – гистологические препараты ПМЦЖ с удаленными регионарными лимфатическими узлами 22 больных (4 мужчин и 18 женщин в возрасте от 22 до 68 лет), оперированных в клиниках Харькова.

Морфологически материал изучали с применением гистологических методов окраски (гематоксилин + эозин) и иммуногистохимических методов с использованием мышиных моноклональных антител (фирмы DAKO) к CD34 и VEGF. Плотность микрососудов подсчитывали в участках опухоли с наибольшей их концентрацией (по методу vascular hot spot) на $\times 400$ увеличении микроскопа. Слабым уровнем окраски VEGF считали при его экспрессии менее чем в 5% опухолевых клеток, умеренным – в 5–10%, выраженным – в более 50% клеток.

Плотность микрососудов и уровень экспрессии VEGF в ПМЦЖ с различными морфологическими и прогностическими признаками

Признак	Плотность микрососудов	VEGF		
		+	++	+++
Метастазирующие	126,1±35,3	6 (46,1)	5 (38,4)	2 (15,3)
Неметастазирующие	107,8±25,9	6 (66,6)	2 (22,2)	1 (1,11)
Экстраорганный инвазия	131,0±26,5	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)
Без экстраорганный инвазии	112,5±43,2	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)
I стадия	119,4±33,6	8 (80,0)	2 (20,0)	0
II стадия	-	-	-	-
III стадия	138,2±27,3	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
IV стадия	127,9±24,5	0	2 (66,6)	1 (33,4)
Центральная зона	103±26,2	17 (77,2)	5 (22,7)	0
Зона инвазии	146,3±27,5*	10 (45,5)	7 (31,8)	5 (23,7)*
Десмоплазия				
- без десмоплазии	91,0±17,6*	2 (100)	0	0*
- слабая	117,0±26,2	1 (50,0)	1 (50,0)	0
- умеренная	128,0±34,9	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
- выраженная	120,0±36,4	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
Зрелость стромы				
- молодая	141,0±42,2	0	0	2 (100)
- смешанная	138,0±34,4	5 (45,4)	5 (45,4)	1 (9,1)
- зрелая	86,0±22,1*	5 (71,4)	2 (28,5)	0*

Примечания: степень выраженности экспрессии VEGF: (+) – слабая, (++) – умеренная, (+++) – выраженная; числовое значение в процентах (%); * – достоверно значимое различие (p<0,05).

Для статистической оценки различия между группами исследования использовали непараметрический метод Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение

Средняя плотность микрососудов в ПМЦЖ составила 120,0±33,6, наименьшее число – 35,5, наибольшее – 210,0. В перитуморальной неизменной ткани ЦЖ средняя плотность микрососудов составила 42,06±13,30 (от 20 до 55).

В зонах инвазии отмечено повышение уровня васкуляризации (p<0,001) и экспрессии VEGF (p<0,05). Не установлена корреляция повышения средней плотности микрососудов в метастазирующих ПМЦЖ у пациентов с III или IV стадиями заболевания в микрокарциномах с экстраорганный инвазией.

При сравнении ПМЦЖ без десмоплазии с микрокарциномами, имеющими десмоплазию, а также между группой ПМЦЖ с исключительно зрелой стромой и микрокарциномами, имеющими смешанную и молодую строму, отмечены достоверно значимые различия по показателю средней плотности микрососудов и выраженности экспрессии VEGF (p<0,05 и p<0,05 соответственно). Высокий уровень васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциируется с десмоплазией (фиброзированием) и молодой или смешанной стромой (т.е. нарушением качества дозревания стромы с беспорядочным расположением коллагеновых волокон, базофилией, отеком, наличием активных фибробластов).

По данным некоторых авторов, плотность микрососудов в папиллярных раках ЦЖ ассоциируется с более агрессивным инвазивным ростом [8], более частым метастазированием в лимфатические узлы шеи, повы-

шенным риском рецидивирования и меньшим сроком выживания пациентов [4,8]. В результате нашего исследования не обнаружена корреляция между высоким уровнем васкуляризации ПМЦЖ и такими неблагоприятными факторами, как поздняя стадия заболевания, метастазирование и экстраорганный инвазия.

Некоторые исследователи приходят к выводу, что ангиогенез играет важную роль лишь в развитии рака ЦЖ, не являясь при этом значимым прогностическим фактором [2,10]. Так, выраженность соединительнотканного каркаса опухоли в значительной степени связана с уровнем кровоснабжения и характером сосудов микроциркуляторного русла. Плотность микрососудов положительно коррелирует с объемом опухолевой стромы [11]. Наше исследование показало, что высокий уровень васкуляризации ассоциируется с фиброзированием и десмопластической реакцией стромы, которые сопровождают инвазию и малигнизацию опухолей ЦЖ [1]. Отмечено также повышение васкуляризации в зонах инвазии, что подтверждает факт участия ангиогенеза в росте и развитии ПМЦЖ.

Выводы

1. Высокая плотность микрососудов и повышение экспрессии VEGF не относится к значимым прогностическим факторам заболевания (метастазирование, экстраорганный инвазия, поздняя стадия по классификации TNM).

2. Повышение уровня васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциируется с инвазией ПМЦЖ (p<0,001 и p<0,05 соответственно), десмоплазией (p<0,05 и p<0,05 соответственно), со смешанной либо незрелой стромой (p<0,05 и p<0,05 соответственно), тем самым служит показателем роста и прогрессии микрокарцином.

Список литературы

1. Хазієв В.В. Особливості експресії колагенів у вузлових новоутвореннях щитоподібної залози / В.В. Хазієв // Проблеми ендокринної патології. – 2013. – №2. – С. 39–45.
2. Akslen L.A. Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance / L.A. Akslen, V.A. Livolsi // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 439–42.
3. Cappelli C. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience / C. Cappelli, M. Castellano, M. Braga // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – №95. – P. 555–60.
4. Cheong H. Microvessel and Lymphatic Vessel Density and VEGFR-3 Expression of Papillary Thyroid Carcinoma with Comparative Analysis of Clinicopathological Characteristics / H. Cheong, H. Kang, H.K. Kyung et al. // *The Korean Journal of Pathology*. – 2010. – Vol. 44. – P. 243–51.
5. Cho J. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age / J. Cho, J. Kim, C. Jeong // *J. Korean Surg. Soc.* – 2012. – Vol. 82(5). – P. 281–287.
6. He Y. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis / Y. He, K. Karpanen, T. Alitalo // *Biochim Biophys Acta.* – 2004. – Vol. 1654(1). – P. 3–12.
7. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma / O. Koperek, R. Asari, B. Niederle, K. Kaserer // *Histopathology*. – 2011. – Vol. 58(6). – P. 919–924.
8. Liang Q.C. Expression of VEGF-C and angiogenesis, and lymphangiogenesis in papillary thyroid carcinoma / Q.C. Liang, Q.Y. Wei, S.Q. Fan // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2006. – Vol. 31. – P. 414–416.
9. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs / R. Lloyd, R. De Lellis, P. Heitz, C. Eng. – Lyon : IARC Press International Agency for Research on Cancer, 2004. – 320 p.
10. Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumour behaviour / N.G. Torre, I. Buley, J.A. Wass, H.E. Turner // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2006. – Vol. 13(3). – P. 931–944.
11. Vong S. The Role of Stromal Myofibroblast and Extracellular Matrix in Tumor Angiogenesis / S. Vong, R. Kalluri // *Genes Cancer.* – 2011. – Vol. 2(12). – P. 1138–1145.
12. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management / M. Xing // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 801–803.
1. Khaziev, V. V. (2013). Osoblyvosti ekspresii kolaheniv u vuzlovykh novoutvorenniakh shchytopydibnoi zalozy [Feathers of the collagen expression in nodal neoplasm of the thyroid gland]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, 2, 39–45. [in Ukrainian].
2. Akslen, L. A. & Livolsi, V. A. (2000). Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance. *Hum. Pathol.*, 31, 439–42. doi:10.1053/1-ip.2000.6548.
3. Cappelli, C., Castellano, M., & Braga M. (2007). Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J. Surg. Oncol.*, 95, 555–60. doi: 10.1002/jso.20746.
4. Cheong, H. (2010). Microvessel and Lymphatic Vessel Density and VEGFR-3 Expression of Papillary Thyroid Carcinoma with Comparative Analysis of Clinicopathological Characteristics. *The Korean Journal of Pathology*, 44, 243–51. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2010.44.3.243.
5. Cho, J., Kim, J., & Jeong, C. (2012). Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *J Korean Surg Soc.*, 82(5), 281–287. doi: 10.4174/jkss.2012.82.5.281.
6. He, Y. (2004). Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta*, 1654(1), 3–12. doi: 10.1016/j.bbcan.2003.07.003.
7. Koperek, O., Asari, R., Niederle, B., & Kaserer, K. (2011). Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology*, 58(6), 919–24. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03791.x.
8. Liang, Q. C., Wei, Q. Y., & Fan, S. Q. (2006). Expression of VEGF-C and angiogenesis, and lymphangiogenesis in papillary thyroid carcinoma. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*, 31, 414–416.
9. Lloyd, R., De Lellis, R., Heitz, P., & Eng, C. (2004). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. Lyon: IARC Press International Agency for Research on Cancer.
10. Torre, N. G., Buley, I., Wass, J. A. & Turner, H. E. (2006). Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumour behaviour. *Endocr. Relat. Cancer*, 13(3), 931–944. doi: 10.1677/erc.1.01210
11. Vong, S. & Kalluri, R. (2011). The Role of Stromal Myofibroblast and Extracellular Matrix in Tumor Angiogenesis. *Genes Cancer*, 2(12), 1138–1145. doi: 10.1177/1947601911423940.
12. Xing, M. (2007). BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management. *Ann. Surg. Oncol*, 28(7), 742–62. doi: 10.1245/s10434-008-0298-z.

References

Сведения об авторе:

Ивахно И.В., аспирант каф. патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, E-mail: i_ivakhno@mail.ru.

Відомості про автора:

Ивахно И.В., аспирант каф. патологічної анатомії, Харківська медична академія післядипломної освіти, E-mail: i_ivakhno@mail.ru.

Information about author:

Ivakhno I.V., Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy, Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education, E-mail: i_ivakhno@mail.ru.

Надійшла в редакцію 25.03.2015 р.