

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОГО ФИБРОЗА И ЗРЕЛОСТИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КОМПОНЕНТА ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

Яковцова И. И., Ивахно И. В., Арсеньев А. В.¹, Соколова С. С., Перепелкина И. В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования;

¹*Национальный фармацевтический университет, Харьков
office@med.edu.ua*

Микрокарциномы определяются согласно классификации ВОЗ как папиллярные раки щитовидной железы в наибольшем размере до 1 см [1]. Смертность при папиллярных микрокарциномах щитовидной железы (ПМЩЖ) составляет в среднем 0,3 %, рецидивирование — 4,2 %, отдаленное метастазирование — 3,3 %, метастазирование в лимфатические узлы шеи — 10,7 % [2, 3]. Однако ПМЩЖ являются гетерогенными опухолями, что обуславливает отсутствие на сегодняшний день общепризнанной лечебной тактики больных с этим заболеванием. Согласно рекомендациям Британской тиреологической ассоциации [4], объем операций у пациентов с микрокарциномами в случаях солитарного роста и отсутствия факторов риска должен ограничиваться лобэктомией. По данным японских авторов [5, 6], таким пациентам показано наблюдение без хирургического вмешательства.

К факторам риска ПМЩЖ относят: мужской пол, возраст более 45 лет, неко-

торые гистологические типы: высококлеточные, бокаловидноклеточные, диффузно-склеротические, наличие участков низкодифференцированного строения, экстраорганный инвазию (ЭОИ), многофокусный рост, метастазирование в лимфатические узлы и отдаленное метастазирование [4, 7, 8]. Из прогностических систем рака ЩЖ наиболее востребованной является система TNM, позволяющая относить пациентов к группам риска, рецидивирования и летального исхода. Так, при I–III стадиях десятилетняя выживаемость пациентов с дифференцированными раками щитовидной железы составляет 98,5–99 %, при IVA стадии — 75,9 %, при IVB — 63 %, при IVC — 62,5 % [4, 3, 8].

В научной литературе имеются немногочисленные сведения о прогностическом значении стромального компонента ПМЩЖ. Десмопластический фиброз является одним из факторов риска [4], а микрокарциномы без десмоплазии, служащей показате-

*Работа выполнена в рамках научной тематики кафедры патологической анатомии Харьковской медицинской академии последипломного образования «Клинико-морфологические особенности и прогностические критерии рака щитовидной железы» (№ госрегистрации 0112U000977).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют коллективную ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 25.11.2015.

лем инвазии, могут рассматриваться как интраэпителиальная неоплазия щитовидной железы [9]. Доказана роль стромы в росте и развитии опухолей, однако десмоплазия может отображать защитные механизмы организма, призванные отграничить опухолевую экспансию вплоть до возможного полного замещения ее соединительной тканью [10]. В научной литературе не рассмот-

рены вопросы морфологических характеристик стромы, ее значения для благоприятного и неблагоприятного прогноза раков щитовидной железы и ПМЩЖ в частности.

Цель исследования: изучить прогностическое значение стромы ПМЩЖ путем установления взаимосвязи между морфологическими ее характеристиками и стадиями заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены препараты 181 пациента с диагнозом ПМЩЖ. Пациенты были в возрасте от 15-ти до 81 года, среди них 159 женщин, 22 мужчины. Метастазирование в лимфатические узлы шеи было обнаружено в 19,3% (35/181), прорастание капсулы органа — в 27,7% (50/181), мультифокальный рост — в 31% (56/181). ПМЩЖ были распределены по стадиям согласно классификации TNM (UICC) опухолей ЩЖ (табл. 1) [11].

Морфологически материал изучался с применением патогистологических и иммуногистохимических методов. Срезы окрашивались гематоксилином+эозином по стандартной методике, иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием моноклональных антител (фирмы GenTex) к коллагенам I, III, IV типов. При исследовании стромы ПМЩЖ учитывались наличие и степень десмопластического фиброзирования (слабая, умеренная,

выраженная), степень зрелости стромы (незрелая, смешанная молодая, смешанная зрелая, зрелая).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета «Statistica 6.0». Связь между признаками определяли при помощи расчета непараметрического критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Для визуального отображения взаимосвязи между морфологическими признаками (степенью десмоплазии и степенью зрелости стромы) и стадиями заболевания использовался анализ соответствий (корреспондентный анализ), позволяющий представить таблицы частот в виде расстояний между переменными в пространстве более низкой размерности, что отображает уровень взаимосвязи между показателями — чем ближе расположение признаков друг относительно друга, тем теснее связь [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Десмоплазия, определяемая как наличие вновь образованной коллагеновой стромы, окружающей комплексы опухолевых клеток, присутствовала в 87,8% (159/181) случаев. Все ПМЩЖ с десмоплазией относились к III и IV стадиям. ПМЩЖ без десмоплазии, составившие 12,1% (22/181), относились к I стадии заболевания, и соответственно ассоциировались с отсутствием метастазирования ($p < 0,05$) и экстраорганный инвазии ($p < 0,05$). Так на рис. 1 видно, что признак отсутствия десмоплазии распо-

ложен близко к I стадии заболевания, что отражает взаимосвязь между этими показателями. Расположение прочих показателей указывает на то, что для микрокарцином при возрастании степени десмоплазии, становится более характерна принадлежность к III и IV стадиям, а к I стадии — менее характерна. Прослежена обратная связь между I стадией и выраженной десмоплазией ($p < 0,05$); выявлена взаимосвязь между III стадией заболевания и выраженной десмоплазией ($p < 0,05$) (табл. 2).

Распределение папиллярных микрокарцином щитовидной железы по стадиям заболевания

Число ПМЩЖ	Стадии заболевания							
	I		II		III		IVA	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего ПМЩЖ	125	69,0	—	—	45	24,8	11	6,0

Также установлена достоверно значимая зависимость между выраженной десмоплазией и наличием признака экстраорганный инвазии ($p < 0,05$).

В ПМЩЖ строма характеризовалась различной степенью зрелости соединительной ткани. Морфологическими проявлениями нарушения качества дозревания стромы явились: присутствие незрелых и молодых фибробластов, отек и базофилия стромы, преобладание тонких, беспорядочно расположенных коллагеновых волокон, снижение экспрессии коллагена I типа, повышение экспрессии коллагенов III типа, появлением в составе стромы коллагена IV типа.

При проведении анализа соответствий между стадиями заболевания и зрелостью стромы (рис. 3), видно, что признаки зрелая строма и смешанная зрелая строма на ри-

сунке расположены близко к I стадии заболевания, что отражает тесную взаимосвязь между этими показателями, и значительную отдаленность от III и IV стадий. Напротив, показатель молодой стромы и смешанной молодой стромы находятся на рисунке близко к III и IV стадиям и значительно отдалены от I стадии.

Все ПМЩЖ с исключительно незрелой стромой были III стадии заболевания, и все они характеризовались метастазированием в лимфатические узлы IV уровня. Таким образом, выявлена достоверная обратная зависимость между присутствием незрелой стромы и I стадией заболевания ($p < 0,05$) и достоверная взаимосвязь между присутствием незрелой стромы и III стадией в сравнении с показателями I и IV стадий ($p < 0,05$). Для микрокарцином I стадии характерны

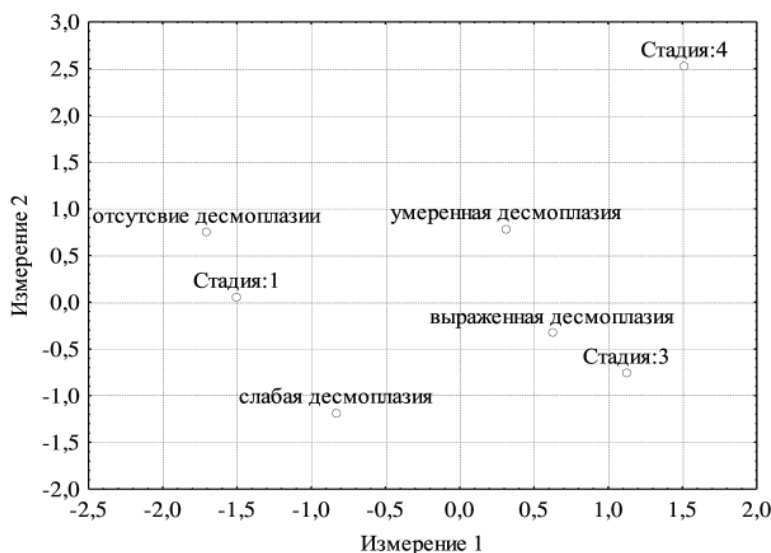


Рис. 1. Анализ соответствий. Взаимосвязь стадий заболевания и выраженности десмоплазии.

Зависимость между выраженной десмоплазией папиллярных микрокарцином щитовидной железы и стадиями заболевания

Стадия заболевания	Число микрокарцином с выраженной десмоплазией (% от общего числа)	Достоверность. Критерий χ^2 ($\geq 3,842$)
I, n = 125 I, III, n = 45	42 (33,6%) 25 (55,3%)*	$\chi^2 = 6,6; p = 0,01$
I, n = 125 IV, n = 11	42 (33,6%) 6 (54,0%)	$\chi^2 = 1,94; p = 0,16$
III, n = 45 IV, n = 11	25 (55,5%) 6 (54,0%)	$\chi^2 = 2,7; p = 0,09$
I, n = 125 III, IV, n = 56	42 (33,6%) 31 (55,3%)*	$\chi^2 = 7,6; p = 0,005$
III, n = 45 I, IV, n = 136	25 (55,5%)* 48 (35,2%)	$\chi^2 = 5,7; p = 0,016$
IV, n = 11 I, III, n = 170	6 (54,0%) 67 (39,4%)	$\chi^2 = 0,98; p = 0,32$

Примечание. * — наличие достоверной связи между выраженной десмоплазией папиллярных микрокарцином щитовидной железы и стадиями заболевания ($p < 0,05$) по критерию χ^2 .

смешанная зрелая и исключительно зрелая строма, что четко видно при расчете взаимосвязи этих типов стромы и I стадией заболевания в сравнении с показателями двух других стадий (III и IV) ($p < 0,05$ и $p < 0,05$). Для ПМЦЖ IV стадии характерна молодая смешанная строма ($p < 0,05$).

Строма формирует каркас опухоли, обеспечивает ее автономную васкуляризацию, создает необходимые условия для ее

существования и прогрессии. Также известно, что опухолевая строма выполняет модифицирующую функцию — индуцирует опухолевую прогрессию путем стимуляции пролиферации, селекции и экспансии раковых клеток [13]. Стромальные клетки способны продуцировать разнообразные факторы роста: фактор роста фибробластов (FGF), TGF β , инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор некроза опухоли (TNF),

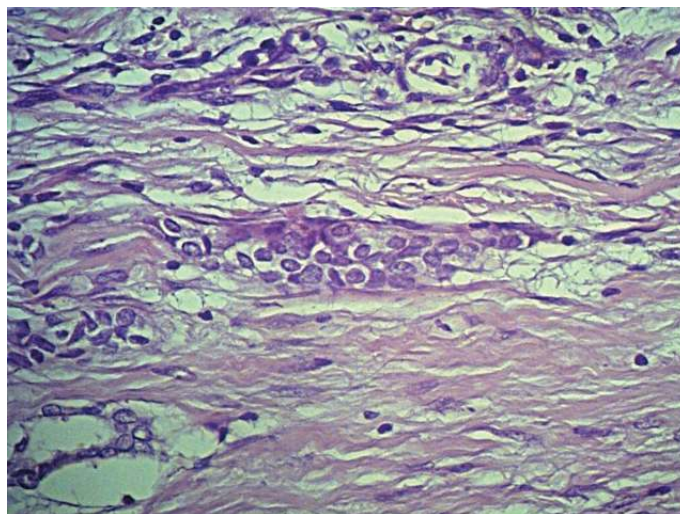


Рис. 2. ПМЦЖ пациента III стадии. Смешанный тип стромы: сверху — коллагеновые волокна тонкие, рыхлые с наличием молодых фибробластов, внизу — активные фибробласты среди хорошо сформированных коллагеновых волокон.

фибронектин, и пр., которые реализуют свое влияние на раковые клетки [6].

Десмопластическая реакция стромы может служить индикатором инвазивного характера и метастатической активности раков ЩЖ. Отсутствие десмоплазии микрокарцином является признаком отсутствия метастазов в лимфатические узлы шеи [2]. Десмоплазия ПМЩЖ коррелирует с такими морфологическими признаками как инвазия в сосуды, петрификация опухоли, ее диаметр, перитуморальная инвазия, наличие метастазов в л/узлы [9]. BRAF-мутации, более характерные для метастазирующих и инфильтративных ПМЩЖ, также более присущи микрокарциномам с десмопластической реакцией стромы [14].

Результаты нашего исследования показали, что для пациентов I стадии заболевания, которые относятся к группе слабого риска, характерно отсутствие десмоплазии. Также выявлена тенденция: чем более поздняя стадия заболевания у пациентов, тем более выражена десмоплазия микрокарцином (рис. 1). III стадия заболевания включает наличие экстраорганной инвазии и/или метастазирование в претрахеальные, паратрахеальные или претиреоидные лимфатические узлы, что является фактором риска

и показанием для тотальной тиреоидэктомии. Выявлена взаимосвязь между III стадией и выраженной десмоплазией ($p < 0,05$). Не установлена зависимость между IV стадией и выраженной десмоплазией поскольку в нашем исследовании было 11 пациентов IV стадии (то есть с метастазами в лимфатические узлы I–V и VII уровней), из них 6 случаев были микрокарциномы с выраженной и 5 — с умеренной десмоплазией.

Для ПМЩЖ с десмоплазией ценным прогностическим признаком явилась степень зрелости соединительнотканного компонента. Выявлено, что чем менее зрелая строма микрокарцином, тем менее характерна для них принадлежность к благоприятной I стадии и более характерна принадлежность к поздним III и IV стадиям (рис. 3).

Имеются работы, устанавливающие значение зрелости опухолевой стромы для прогноза заболевания. Реактивные изменения стромы в виде фиброза, отека, накопления гликозаминогликанов, появления миофибробластов, оцениваются как факторы, способствующие росту опухоли. Литические ферменты, которые продуцируются клетками стромы, играют роль в перестройке ткани и канцерогенезе, создают условия, спо-



Рис. 3. Анализ соответствий. Взаимосвязь стадий заболевания и степени зрелости стромы ПМЩЖ.

собствующие инвазии [10,15]. Tuxhorn J. и соавторы [16], изучая опухоли предстательной железы, отмечают, что степень зрелости стромы может являться дополнительным прогностическим и диагностическим маркером. В опухолях ЩЖ также показано, что при малигнизации наблюдается ухудшение качества созревания соединительной ткани. Так выявлено, что в адено-

мах ЩЖ присутствует зрелый интерстициальный коллаген I типа, раки ЩЖ характеризуются низким содержанием коллагена I и III типов и появлением несвойственного для нормальной стромы коллагена IV типа [17]. В нашем исследовании показано, что при ПМЩЖ нарушение качества созревания стромы является неблагоприятным прогностическим признаком.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования морфологических особенностей стромы папиллярных микрокарцином щитовидной железы и установления взаимосвязи со стадиями заболевания, согласно классификации TNM, установлено, что десмоплазия и зрелость опухолевой стромы являются значимыми критериями прогноза.
2. Отсутствие десмоплазии выявлено в 12,1% случаев папиллярных микрокарцином, и является благоприятным прогностическим фактором, который ассоциировался с I стадией заболевания, отсутствием метастазирования и экстраорганной инвазии.
3. Выявлена взаимосвязь между выраженной десмоплазией микрокарцином и наличием признаков экстраорганной инвазии и III стадии заболевания.
4. Присутствие незрелой стромы папиллярных микрокарцином щитовидной железы является неблагоприятным прогностическим признаком, так как доказано, что наличие этого признака ассоциировалось с метастазированием, экстраорганной инвазией, III стадией заболевания. Присутствие смешанной молодой стромы ассоциировалось с IV стадией заболевания.
5. Папиллярные микрокарциномы щитовидной железы с наличием смешанной зрелой и исключительно зрелой стромы ассоциировалось с наиболее благоприятной I стадией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lloyd R, De Lellis R, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs, Lyon, 2004: 320 p.
2. Randolph G. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Philadelphia, 2013: 702 p.
3. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. *Surgery* 2014; 156(6):1579-1588.
4. Perros P, Colley S, Boelaert K, et al. *Clin Endocrinol* 2014; 81(1):136.
5. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. *World J Surg* 2010; 34:28-35.
6. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. *Thyroid* 2014; 24(1):27-34.
7. Recardo V. *Endocrinol Metab Int J* 2015; 1:1-2.
8. Sugitani I, Fujimoto Y. *Surg Today* 2010; 40(3):199-215.
9. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K. *Histopathology* 2011; 58(6):919-924.
10. Osinskij SP. *Zdorov'ja Ukrainy* 2013; 3(2):36-39.
11. Edge SB, Compton CC. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1471-1474.
12. Kochina ML, Nessonova MN. *Kibernetika i Vychislitel'naja Tehnika* 2014; 175:73-87.
13. Liotta LA, Kohn EC. *Nature* 2001; 411:375-379.
14. Renu K, Virk, Alison L, Van Dyke, et al. *Modern Pathol* 2013; 26:62-70.
15. Serov VV, Shehter AB. Soedinitel'naja tkan' (funkcional'naja morfologija i obshhaja patologija), Moskva, 1981: 312 p.
16. Tuxhorn JA, Gustavo EA, Megan JS, et al. *Clin Cancer Res* 2002; 8(9):912-923.
17. Hazijev VV. *Probl Endokryn Patologii'* 2013; 2:39-45.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕСМОПЛАСТИЧНОГО ФІБРОЗУ ТА ЗРІЛОСТІ СПОЛУЧНОТКАНИННОГО КОМПОНЕНТУ ПАПІЛЯРНИХ МІКРОКАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Яковцова І. І., Івахно І. В., Арсеньєв О. В.¹, Соколова С. С., Перепьолкіна І. В.

*Харківська медична академія післядипломної освіти;
¹Національний фармацевтичний університет, Харків
office@med.edu.ua*

На підставі дослідження строми 181 папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози та встановлення взаємозв'язку із стадіями захворювання згідно класифікації TNM, виявлено, що десмоплазія та зрілість сполучнотканного компонента є значущими критеріями прогнозу захворювання. Відсутність десмоплазії, зріла і змішана зріла строма асоціювалися із I стадією, виражена десмоплазія і незрілий тип строми — із III стадією, змішаний молодий тип — із IV стадією захворювання.

К л ю ч о в і с л о в а: десмоплазія, папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози, строма, критерії прогнозу.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОГО ФИБРОЗА И ЗРЕЛОСТИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КОМПОНЕНТА ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Яковцова И. И., Ивахно И. В., Арсеньев А. В.¹, Соколова С. С., Перепелкина И. В.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования;
¹Национальный фармацевтический университет, Харьков
office@med.edu.ua*

На основании исследования стромы 181 папиллярной микрокарциномы щитовидной железы и установления взаимосвязи со стадиям заболевания по классификации TNM выявлено, что десмоплазия и зрелость соединительнотканного компонента являются значимыми критериями прогноза заболевания. Отсутствие десмоплазии, зрелая и смешанная зрелая строма ассоциировались с I стадией, выраженная десмоплазия и незрелый тип стромы — с III стадией, смешанный молодой тип — с IV стадией заболевания.

К л ю ч е в ы е с л о в а: десмоплазия, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, строма, критерии прогноза.

THE PREDICTIVE VALUES OF DESMOPLASTIC FIBROSIS AND THE MATURITY OF CONNECTIVE TISSUE COMPONENT OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMAS

I. I. Yakovtsova, I. V. Ivakhno, A. V. Arsenyev¹, S. S. Sokolova, S. V. Perepiolkina

*Kharkiv Postgraduate Medical Academy;
¹National University of Pharmacy, Kharkiv
office@med.edu.ua*

Based on examination of the stroma 181 papillary thyroid microcarcinomas and detection the relationship with the stage of the disease using the TNM system, it was discovered that desmoplasia and stroma maturity are important prognostic criteria. Lack desmoplasia, mature and mature mixed stroma associated with stage I, severe desmoplasia and immature type of stroma — with stage III, the mixed immature type — with stage IV disease.

K e y w o r d s: desmoplasia, papillary thyroid microcarcinoma, stroma, prognostic criteria.