

Гулюк Сергей Анатольевич, врач-стоматолог, директор, стоматологическая клиника «ГАЛСИ», ул. Литературная, 12, г. Одесса, Украина, 65062
E-mail: galsi-dental@list.ru

Ташян Армен Эдуардович, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра хирургической стоматологии ОНМУ, ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», ул. Решельевская 11, г. Одесса, Украина, 65026
E-mail: taschjan@rambler.ru

Лепский Владлен Владимирович, кандидат медицинских наук, ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», ул. Решельевская, 11, г. Одесса, Украина, 65026

УДК 616.441-006.67-036.4

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.39327

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© И. И. Яковцова, И. В. Ивахно, О. В. Долгая, А. Е. Олейник, С. В. Данилюк

В 28 случаях папиллярных микрокарцином щитовидной железы выявлено повышение экспрессии виментина в зонах инвазии ($p < 0,01$) и метастазах ($< 0,001$). Для микрокарцином с выраженной экспрессией виментина трабекулярно-солидного строения характерно повышение уровня экспрессии MMP-9 ($p < 0,005$), VEGF ($p < 0,05$), снижение уровня экспрессии NIS ($p < 0,005$), метастазирование в регионарные лимфатические узлы ($p < 0,001$)

Ключевые слова: папиллярные микрокарциномы щитовидной железы, эпителиально-мезенхимальная трансформация, метастазы в лимфатические узлы

Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) in papillary thyroid cancer results in high risk of invasion and lymph node metastases. The aim of the study was to investigate the immunohistochemical features of EMT in papillary thyroid microcarcinomas (PTM) for identify morphological diagnostic features of tumor aggressive clinical behavior.

Methods. *The immunohistochemical expression patterns of vimentin were examined in central regions, invasion zones and lymph node metastases in 28 patients with PTM. It is investigated an expression of NIS, VEGF, MMP-9 and pan-cytokeratin in PTM with solid/trabecular pattern of growth and high level expression of vimentin.*

Results. *It is shown that microcarcinomas with high level expression of vimentin, exhibiting a solid/trabecular pattern of growth associated with increase MMP-9 ($p < 0,005$), VEGF ($p < 0,05$), and decrease NIS ($p < 0,005$) level expression. These changes reflect phenotype of the epithelial-mesenchymal transformation and associated with the presence of metastases in cervical lymph nodes ($p < 0,001$).*

Conclusions. *Epithelial-mesenchymal transformation which can be seen under routine H&E observation is an important indicator of lymph node metastasis of PTM*

Keywords: *papillary thyroid microcarcinomas, epithelial-mesenchymal transformation, lymph nodes metastases*

1. Введение

Микрокарциномы щитовидной железы определяются согласно классификации ВОЗ как папиллярные раки щитовидной железы до 1 см в наибольшем размере [1]. В связи с широким применением в клинической практике тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАИБ), микрокарциномы стали составлять около 40 % [2], по данным отдельных авторов — до 61,48 % [3] от диагностируемых раков ЩЖ. До сих пор продолжает быть актуальным исследование характера течения микрокарцином ЩЖ. Остаются нерешенными вопросы объема хирургического лечения (тотальная тиреоидэктомия, лобэктомия) либо наблюдение без хирургического вмешательства, необходимость риди-

ойотерапии [4]. Таким образом, папиллярные микрокарциномы ЩЖ (ПМЩЖ) становятся наиболее часто встречающимися злокачественными опухолями ЩЖ и являются важнейшей проблемой клинической эндокринологии.

2. Литературный обзор

Ряд авторов полагают, что выбор лечебной тактики должен осуществляться с учетом наличия факторов плохого прогноза. Так Yu X.M. et al. [5] указывает, что из 18445 случаев ПМЩЖ за 15 лет наблюдения, у 92 % от умерших больных (45 из 49) имелось сочетание 2-х факторов риска, у 51 % умерших (25 из 49) – сочетание 3-х факторов риска. Этими фактора-

ми риска являются: мужской пол, возраст пациентов более 45 лет, наличие метастазов в лимфатические узлы, экстраорганный инвазия, наличие отдаленных метастазов. К факторам плохого прогноза некоторые исследователи относят также: размер опухоли более 5 мм, мультифокальный и контрлатеральный рост, десмопластическую реакцию стромы, отсутствие капсулы [3, 5, 6]. Однако мнения исследователей в этих вопросах нельзя назвать единодушными. Оценка одних и тех же факторов может значительно отличаться, а по некоторым из них быть вовсе противоположной.

В отношении папиллярных раков ЩЖ неблагоприятными прогностическими факторами являются BRAF-мутации, высокий индекс пролиферации, снижение экспрессии тканеспецифических маркеров, экспрессия целого ряда прочих онкогенов [7–10]. В раках различной локализации, и папиллярных раков ЩЖ в частности, прогностическое значение имеет исследование эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Сущностью этого процесса является частичная утрата клетками эпителиального фенотипа и повышение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип. Папиллярные раки с такого рода трансдифференцировкой клеток характеризуются агрессивным клиническим течением с возрастанием инвазивных свойств и метастатической активности [10]. Не изучены особенности ЭМТ в ПМЩЖ, которые являются высокодифференцированными, начальными формами рака ЩЖ. Определение признаков ЭМТ в микрокарциномах на световом и иммуногистохимическом уровнях исследования даст возможность выявить агрессивные формы для прогноза и выбора тактики лечения заболевания.

Цель исследования — изучение ЭМТ в ПМЩЖ для выявления морфологических диагностических признаков метастазирования и агрессивного биологического поведения опухоли.

3. Материалы и методы исследования

Материалом исследования были гистологические препараты ПМЩЖ с удаленными регионарными лимфатическими узлами 28 больных (4 мужчин и 24 женщин в возрасте от 22 до 68 лет), оперированных на протяжении 2007–2008 г.г. в клиниках Харькова.

Морфологически материал изучался с применением гистологических методов окраски (гематоксилин+эозин) и иммуногистохимических методов с использованием мышиных моноклональных антител (фирмы DAKO) к натрий-йод симпортеру (NIS), панцитокератину, виментину, MMP-9, VAGF.

При оценке особенностей экспрессии виментина сравнивались центральные участки опухоли, зоны инвазии и метастазы. Позитивным контролем явилось наличие выраженной экспрессии виментина в эндотелии сосудов.

Изучена экспрессия виментина в 14-ти метастазирующих ПМЩЖ, их метастазах (14 случаев) и 14-ти неметастазирующих ПМЩЖ. В 28 исследованных ПМЩЖ экстраорганный инвазия была у 10 больных. I стадия была у 14 больных, III — у 10 больных

и IV — у 4 больных. При распределении ПМЩЖ на стадии использовалась классификация TNM (UICC) опухолей ЩЖ (6-е изд. 2002 г.).

Статистический анализ проводился непараметрическим методом Манна-Уитни. Для оценки корреляции между повышением экспрессии виментина в центральных, периферических участках и метастазах — использовался критерий Данна для трех выборок.

4. Результаты и их обсуждение

В центральных участках ПМЩЖ в 60,7 % случаев (17/28) отмечалась слабая экспрессия виментина, характеризующаяся цитоплазматической базальнолатеральной его локализацией большинства опухолевых клеток. В 39,2 % (11/28) ПМЩЖ уровень экспрессии виментина был умеренным — более интенсивным в базальнолатеральной и перинуклеарной зонах раковых тироцитов. 46,4 % (13/28) ПМЩЖ имели выраженную экспрессию виментина в виде окраски всей цитоплазмы всех опухолевых клеток. Экспрессия виментина в цитоплазме тироцитов нормальной ткани ЩЖ отсутствовала. Неравномерной была экспрессия виментина при сравнении центральных участков ПМЩЖ с зонами инвазии и с метастазами в регионарные лимфатические узлы (табл. 1). Реакция на виментин усиливалась в солидных участках потери клеточной полярности и клеточного обособления.

Таблица 1

Корреляция экспрессии виментина в центральных, периферических участках ПМЩЖ и в их метастазах

Группы исследования	Экспрессия виментина			Достоверность*
	Слабая	умеренная	Выраженная	
Центральная зона – 28	60,7% (17/ 28)	32,1% (9/28)	7,1% (2/28)	
Зона инвазии – 25	–	48,0% (12/25)	52% (13/25)	P<0,01
Метастазы – 14	–	35,7 % (5/ 14)	64,2% (9/14)	P<0,001

Примечание: * – критерий Данна для сравнения 2-й и 3-й групп (2-я группа – уровень экспрессии виментина в зонах инвазии, 3-я группа — уровень экспрессии виментина в метастазах) с 1-й группой (уровень экспрессии виментина в центральной зоне). Различия групп статистически значимы при $p < 0,05$

Из табл. 1 видно, что уровень экспрессии виментина в зонах инвазии и в метастазах выше, чем в центральных участках опухоли. Статистически значимых различий между экспрессией виментина во 2-й группе (на периферии опухоли) и 3-й группы (в метастазах) не обнаружено ($Q=0,55$, $p>0,5$).

Прослежена зависимость между гистологическим строением ПМЩЖ и выраженностью экспрессии виментина. Так все 7 случаев ПМЩЖ, имеющие трабекулярно-солидное строение в зонах инвазии имели выраженную реакцию на виментин. ПМЩЖ с чисто папиллярным и чисто фолликулярным вариантом строения характеризовались слабой и умеренной

реакцией на виментин и ПМЦЖ смешанного папиллярно-фолликулярного строения имели умеренную и выраженную реакцию на виментин (табл. 2).

Таблица 2
Интенсивность экспрессии виментина в ПМЦЖ
определенного гистологического варианта строения

Уровень экспрессии	строение папиллярных микрокарцином ЦЖ			
	Папиллярное	Фолликулярное	Папиллярно-фолликулярное	Трабекулярно-солидное
Слабая – 4	50 % (1/2)	42,8 % (3/7)	0	0
умеренная – 11	50 % (1/2)	57,1 % (4/7)	50 % (6/12)	0
Выраженная – 13	0	0	50 % (6/12)	100 % (7/7)
Всего	2	7	12	7

В ПМЦЖ, имеющих трабекулярно-солидное строение в зонах инвазии и склероза, раковые клетки утрачивали сходство с неопухолевыми тиреоцитами, приобретая кубическую, уплощенную или неправильную форму, появлялся ядерный полиморфизм и увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения. Такого рода изменения опухолевых клеток придавало им сходство с клетками мезенхимального происхождения – фибробластами, эндотелиоцитами сосудов и гистиоцитами. Сходство тем более увеличивалось из-за обособленного друг относительно друга расположения опухолевых клеток, появлением фолликулов различной величины, диаметра и формы, участками дисконфлексии клеток, криброзного и солидного строения – с одной стороны, и десмопластической реакцией стромы в виде выраженного разрастания соединительной ткани, богатой стромальными клетками (фибробластами различной степени зрелости, вновь образованными сосудами, лимфоцитами и гистиоцитами) на границе инфильтрации рака в окружающую ткань – с другой стороны.

Для определения особенностей экспрессии маркеров, участвующих в эпителиально-мезенхимальной трансформации и ее клинического значения для прогноза заболевания, была изучена экспрессия NIS, панцитокератин, MMP-9, VEGF, а также процент метастазирования, экстраорганный инвазии, принадлежности к III и IV стадии заболевания между группой ПМЦЖ, имеющих трабекулярно-солидный вариант строения и выраженную экспрессию виментина (7 случаев) и группой ПМЦЖ со слабой и умеренной экспрессией виментина папиллярного, фолликулярного и смешанного вариантов строения (15 случаев).

В нашем материале ПМЦЖ, являясь высокодифференцированными формами рака ЦЖ, во всех случаях показали экспрессию тканеспецифического маркера NIS (натрий-йод симпортера), однако наблюдалась гетерогенность его распределения. Отмечалась постепенная утрата мембранной экспрессии и снижение уровня интрацеллюлярной экспрессии NIS при переходе от папиллярного и фолликулярного строе-

ния к трабекулярно-солидному на периферии в зонах опухолевой инвазии (табл. 3). Прослежена зависимость повышения уровня экспрессии MMP-9 и VEGF в ПМЦЖ трабекулярно-солидного варианта строения ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Также показано, что метастазирование в регионарные л/узлы характерно для первой группы трабекулярно-солидных ПМЦЖ, имеющих выше описанные признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Таблица 3
Зависимость по основным клинико-морфологическим признакам между ПМЦЖ с выраженной экспрессией виментина трабекулярно-солидным вариантом строения и ПМЦЖ со слабой и умеренной экспрессией виментина папиллярного, фолликулярного и смешанного строения

Признак	1-я группа – 7	2-я группа – 15	Достоверность
Метастазирование	85,7 % (6/7)	0 % (0/15)	$p < 0,001$
Экстраорганный инвазия	42,8 % (3/7)	13,3 % (2/15)	$p > 0,05$
I стадия	42,8 % (3/7)	60 % (9/15)	$p > 0,05$
II	0	0	
III	28,5 % (2/7)	26,6 % (4/15)	
IV	28,5 % (2/7)	13,3 % (2/15)	
NIS – слабая	57,1 % (4/7)	6,6 % (1/15)	$p < 0,005$
– умеренная	42,8 % (3/7)	33,3 % (5/15)	
– выраженная	0	60 % (9/15)	
MMP-9 – слабая	0	46,6 % (7/15)	$p < 0,005$
– умеренная	14,2 % (1/7)	40 % (6/15)	
– выраженная	85,8 % (6/7)	13,3 % (2/15)	
VEGF – слабая	14,2 % (1/7)	73,3 % (11/15)	$p < 0,05$
– умеренная	57,1 % (4/7)	20 % (3/15)	
– выраженная	28,5 % (2/7)	6,6 % (1/15)	
Панцитокератин			$p > 0,05$
– слабая	0	0	
– умеренная	28,5 % (2/7)	20 % (3/15)	
– выраженная	71,4 % (5/7)	80 % (12/15)	

5. Обсуждение результатов исследования

К основным морфологическим признакам ЭМТ относятся: обособление опухолевых клеток вследствие нарушения их клеточно-клеточной адгезии, потеря клеточной полярности, перестройка цитоскелета, инактивация созревания опухолевых клеток с утратой экспрессии тканеспецифических маркеров, последующее приобретение ими свойств стволовых клеток [11]. При ЭМТ происходит перестройка микрофиламентов и промежуточных филаментов – актинового цитоскелета, отвечающего за подвижность клеток, промежуточных филаментов I типа (цитокератинов) и II типа (виментина, десмина). При этом цитокератины, специфичные для эпителия, заменяются виментином – белком, типичным для клеток мезенхимального происхождения [12].

Один из главных морфологических признаков ЭМТ, который хорошо виден уже при окраске препаратов гематоксилином и эозином является нарушение клеточно-клеточной адгезии и обособление

опухолевых клеток. Такого рода изменения является диагностическим признаком плохого прогноза для дифференцированных раков ЩЖ. Zhiyana Liu и соавт. [13] указывают, что имеется значительная корреляция между наличием участков клеточного обособления и потери клеточной полярности площадью более 20 % от площади папиллярного рака ЩЖ и такими показателями как экстраорганный инвазия, наличие метастазов в л/узлы и рецидивирование после хирургического лечения.

В нашем материале 25 % (7/28) ПМЩЖ в периферических зонах инвазии имели трабекулярно-солидную гистоструктуру с участками клеточного обособления и потери клеточной полярности, все они показали выраженную экспрессию виментина и ассоциировались с повышением уровня экспрессии MMP-9, VEGF, снижением уровня экспрессии NIS (см. выше).

Имеются работы, показывающие повышение экспрессии виментина в периферических зонах и метастазах, а также ассоциацию между повышенной экспрессии виментина и такими прогностическими признаками как: экстраорганный инвазия, метастазирование в лимфатические узлы и многофокусный рост [10].

Согласно полученным нами данным, ПМЩЖ группы с выраженной экспрессией виментина трабекулярно-солидного варианта строения ассоциировались с метастазированием, однако отсутствовала зависимость с такими прогностическими признаками как экстраорганный инвазия и поздние стадии заболевания, что может быть объяснено спецификой ПМЩЖ. По-видимому, появление экстраорганный инвазии в микрокарциномах зависит не только от инвазивных свойств и размеров опухолей, но и от их локализации. Так в нашем материале все пять ПМЩЖ с экстраорганный инвазией локализуясь на периферии органа, не демонстрировали широкую инвазию, а имели средний размер (4–6 мм). В отношении стадий заболевания - три из шести пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы были отнесены к I стадии заболевания, а не к III или IV т. к. были в возрасте до 45 лет.

Утрата экспрессии тканеспецифических маркеров, повышение экспрессии MMP и VEGF являются одними из признаков ЭМТ, характерные согласно нашему исследованию для ПМЩЖ с выраженной экспрессией виментина трабекулярно-солидного строения. NIS является белком базальнолатеральных мембран, транспортирующий йод из межтканевой жидкости внутрь клетки для синтеза тиреоидных гормонов [14]. Имеются работы, в которых тиреоглобулин и NIS определяются как маркеры, позволяющие уточнить гистологическую степень дифференцировки опухолей ЩЖ и связь с метастатической и инвазивной активностью ПРЩЖ [7, 14]. Согласно полученным нами данным, была установлена связь снижения экспрессии NIS в ПМЩЖ с выраженной экспрессией виментина трабекулярно-солидного строения.

Одним из ключевых моментов в ЭМТ раков различной локализации и гистологического строения является повышение экспрессии генов, кодиру-

ющих матриксные металлопротеиназы (ММП) и возрастание ангиогенеза. Обладая протеолитическими свойствами ММП вызывают деградацию базальных мембран и внеклеточного матрикса, участвуют в ремоделировании соединительной ткани, десмоплазии, формировании метастатической ниши [15]. Матриксные металлопротеиназы пара- и аутокринным путем стимулируют ангиогенез и образование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3, 16]. Имеются работы, показывающие корреляцию между повышением экспрессии ММП в ПРЩЖ и их агрессивным биологическим поведением: большими размерами опухоли, наличием метастазов в л/узлы, выраженной интрапериоидной инвазией, инвазией в сосуды, поздними стадиями заболевания [17, 18].

Таким образом, нами рассмотрены некоторые морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации папиллярных микрокарцином ЩЖ, позволяющие оценить их биологическое поведение для прогноза и последующего выбора тактики лечения заболевания. Перспективным является дальнейшее изучение эпителиально-мезенхимальной трансформации, которая характерна как для раков ЩЖ с низкой дифференцировкой, так и для папиллярных микрокарцином ЩЖ, имеющих признаками агрессивного биологического поведения.

6. Выводы

В результате микроскопии (окраска Г+Э) и иммуногистохимического исследования с изучением основных маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации (виментин, NIS, MMP-9, VEGF) 28 случаев папиллярных микрокарцином щитовидной железы определены следующие выводы.

1. Выявлена зависимость увеличения экспрессии виментина в периферических зонах инвазии и метастазах ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Показано, что опухолевые клетки в метастазах имеют характеристики сходные с первичными опухолями и также вовлечены в процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации.

2. ПМЩЖ, имеющие трабекулярно-солидный вариант строения в зонах инвазии, обладают выраженной экспрессией виментина и ассоциируются с повышением экспрессии MMP-9 ($p < 0,005$), VEGF ($p < 0,05$), снижением экспрессии NIS ($p < 0,005$), что является морфологическими признаками эпителиально-мезенхимальной трансформации.

3. Для ПМЩЖ трабекулярно-солидного строения и выраженной экспрессией виментина характерно метастазирование в регионарные лимфатические узлы ($p < 0,001$).

Литература

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 [Text] / R. Lloyd, R. De Lellis, P. Heitz, C. Eng. – Lyon, France: IARC Press International Agency for Research on Cancer, 2004. – 320 p.
2. Kim, W. J. Clinicopathologic Characteristics of Papillary Microcarcinoma in the Elderly [Text] / W. J. Kim,

M. J. Bae, Y. S. Yi, Y. K. Jeon, S. S. Kim, B. H. Kim, I. J. Kim // Journal of Korean Thyroid Association. – 2013. – Vol. 6, Issue 1. – P. 69–74. doi: 10.11106/jkta.2013.6.1.69

3. Cappelli, C. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience [Text] / C. Cappelli, M. Castellano, M. Braga, E. Gandossi, I. Pirola, E. De Martino et. al. // Journal of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 95, Issue 7. – P. 555–560. doi: 10.1002/jso.20746

4. Yu, X. M. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases [Text] / X. M. Yu, Y. Wan, R. S. Sippel, H. Chen // Annals of Surgery. – 2011. – Vol. 254, Issue 4. – P. 653–660. doi: 10.1097/sla.0b013e318230036d

5. Cho, J.-K. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age [Text] / J.-K. Cho, J.-Y. Kim, C.-Y. Jeong, E.-J. Jung, S.-T. Park, S.-H. Jeong et. al. // Journal of the Korean Surgical Society. – 2012. – Vol. 82, Issue 5. – P. 281–287. doi: 10.4174/jkss.2012.82.5.281

6. Koperek, O. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma [Text] / O. Koperek, R. Asari, B. Niederle, K. Kaserer // Histopathology. – 2011. – Vol. 58, Issue 6. – P. 919–924. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03791.x

7. Бондаренко, О. О. Діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин щитовидної залози: імуноморфологічні аспекти [Текст]: автореф. ... дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.н.: спец. 14.03.02 — патологічна анатомія / О. О. Бондаренко. – Харків, 2011. – 20 с.

8. Virk, R. K. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype–phenotype correlation [Text] / R. K. Virk, A. L. Van Dyke, A. Finkelstein, A. Prasad, J. Gibson, P. Hui et. al. // Modern Pathology. – 2013. – Vol. 26, Issue 1. – P. 62–70. doi: 10.1038/modpathol.2012.152

9. Xing, M. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management [Text] / M. Xing // Annals of Surgical Oncology. – 2009. – Vol. 16, Issue 4. – P. 801–803. doi: 10.1245/s10434-008-0298-z

10. Хоперія, В. Г. Роль епітеліально-мезенхімальної трансформації у процесі інвазії папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / В. Г. Хоперія. // Журн. НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 402–405.

11. Василенко, И. В. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения [Текст] / И. В. Василенко, Р. Б. Кондратюк, А. Г. Кудряшов и др. // Клиническая онкология. – 2012. – № 5. – С. 163–167.

12. Huber, M. A. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression [Text] / M. A. Huber, N. Kraut, H. Beug // Current Opinion in Cell Biology. – 2005. – Vol. 17, Issue 5. – P. 548–558. doi: 10.1016/j.ceb.2005.08.001

13. Liu, Z. Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma, a novel predictor for lymph node metastasis; possible morphologic indicator of epithelial mesenchymal transition [Text] / Z. Liu, K. Kakudo, Y. Bai, Y. Li, T. Ozaki, A. Miyauchi, E. Taniguchi, I. Mori // Journal of Clinical Pathology. – 2011. – Vol. 64, Issue 4. – P. 325–329. doi: 10.1136/jcp.2010.083956

14. Wang, S. Differential expression of the Na⁺/I⁻ symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues [Text] / S. Wang, J. Liang, Y. Lin, R. Yao // Oncol Lett. – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – P. 368–372.

15. Maeta, H. Protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in papillary thyroid carcinomas [Text] / H. Maeta, S. Ohgi, T. Terada // Virchows Archiv. – 2001. – Vol. 438, Issue 2. – P. 121–128. doi: 10.1007/s004280000286

16. Rundhaug, J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis [Text] / J. E. Rundhaug // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2005. – Vol. 9, Issue 2. – P. 267–285. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x

17. Bialek, J. Relaxin Enhances the Collagenolytic Activity and In Vitro Invasiveness by Upregulating Matrix Metalloproteinases in Human Thyroid Carcinoma Cells [Text] / J. Bialek, U. Kunanuvat, S. Hombach-Klonisch, A. Spens, J. Stetefeld, K. Sunley et. al. // Molecular Cancer Research. – 2011. – Vol. 9, Issue 6. – P. 673–687. doi: 10.1158/1541-7786.mcr-10-0411

18. Yeh, M. W. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase [Text] / J.-P. Rougier, J.-W. Park, Q.-Y. Duh, M. Wong, Z. Werb, O. H. Clark // Endocrine Related Cancer. – 2006. – Vol. 13, Issue 4. – P. 1173–1183. doi: 10.1677/erc.1.01226

References

1. 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, France: IARC Press International Agency for Research on Cancer, 320.

2. Kim, W. J., Bae, M. J., Yi, Y. S., Jeon, Y. K., Kim, S. S., Kim, B. H., Kim, I. J. (2013). Clinicopathologic Characteristics of Papillary Microcarcinoma in the Elderly. Journal of Korean Thyroid Association, 6 (1), 69–74. doi: 10.11106/jkta.2013.6.1.693.

3. Cappelli, C., Castellano, M., Braga, M., Gandossi, E., Pirola, I., De Martino, E. et. al. (2007). Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): A mono-institutional experience. Journal of Surgical Oncology, 95 (7), 555–560. doi: 10.1002/jso.20746

4. Yu, X.-M., Wan, Y., Sippel, R. S., Chen, H. (2011). Should All Papillary Thyroid Microcarcinomas Be Aggressively Treated? Annals of Surgery, 254 (4), 653–660. doi: 10.1097/sla.0b013e318230036d

5. Cho, J.-K., Kim, J.-Y., Jeong, C.-Y., Jung, E.-J., Park, S.-T., Jeong, S.-H. et. al. (2012). Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. Journal of the Korean Surgical Society, 82 (5), 281–287. doi: 10.4174/jkss.2012.82.5.281

6. Koperek, O., Asari, R., Niederle, B., Kaserer, K. (2011). Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. Histopathology, 58 (6), 919–924. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03791.x

7. Bondarenko, O. O. (2011). Diagnostic and outcome of malignant tumors of thyroid: immunohistochemistry aspects. Kharkiv, Ukraine, 20.

8. Virk, R. K., Van Dyke, A. L., Finkelstein, A., Prasad, A., Gibson, J., Hui, P. et. al. (2012). BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype–phenotype correlation. Modern Pathology, 26 (1), 62–70. doi: 10.1038/modpathol.2012.152

9. Xing, M. (2009). BRAF Mutation in Papillary Thyroid Microcarcinoma: The Promise of Better Risk Management. Annals of Surgical Oncology, 16 (4), 801–803. doi: 10.1245/s10434-008-0298-z

10. Kholperia, V. G. (2011). Epithelial-mesenchymal transformation: role in the invasion of papillary thyroid cancer. Joints AMS Ukraine, 17 (4), 402–405.

11. Василенко, И. В., Кондратюк, Р. Б., Кудряшов, А. Г. (2012). The features of epithelial-mesenchymal transformation in cancers of different localization and histology. Clinical Oncology, 5, 163–167.

12. Huber, M. A., Kraut, N., Beug, H. (2005). Molecular requirements for epithelial–mesenchymal transition during

tumor progression. *Current Opinion in Cell Biology*, 17 (5), 548–558. doi: 10.1016/j.ceb.2005.08.001

13. Liu, Z., Kakudo, K., Bai, Y., Li, Y., Ozaki, T., Miyauchi, A. et al. (2011). Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma, a novel predictor for lymph node metastasis; possible morphological indicator of epithelial mesenchymal transition. *Journal of Clinical Pathology*, 64 (4), 325–329. doi: 10.1136/jcp.2010.083956

14. Wang, S. (2013). Differential expression of the Na⁺/I⁻ symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues. *Oncol Lett.*, 5 (1), 368–372.

15. Maeta, H., Ohgi, S., Terada, T. (2001). Protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in papillary thyroid carcinomas. *Virchows Archiv*, 438 (2), 121–128. doi: 10.1007/s004280000286

16. Rundhaug, J. E. (2005). Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9 (2), 267–285. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x

17. Bialek, J., Kunanuvat, U., Hombach-Klonisch, S., Spens, A., Stetefeld, J., Sunley, K. (2011). Relaxin Enhances the Collagenolytic Activity and In Vitro Invasiveness by Up-regulating Matrix Metalloproteinases in Human Thyroid Carcinoma Cells. *Molecular Cancer Research*, 9 (6), 673–687. doi: 10.1158/1541-7786.mcr-10-0411

18. Yeh, M. W., Rougier, J. P., Park, J. W. et al. (2006). Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase A. *Endocrine Related Cancer*, 13 (4), 1173–1183. doi: 10.1677/ero1.01226

Дата надходження рукопису 16.02.2015

Яковцова Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, кафедра патологической анатомии, Харьковская академия последиипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: DocMorph@ya.ru

Ивахно Игорь Владимирович, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, КЗОЗ «Харьковская городская клиническая многопрофильная больница №17», пр. Московский, 195, г. Харьков, Украина, 61037
E-mail: I_Inakhno@mail.ru

Долгая Оксана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последиипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176

Олейник Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последиипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176

Данилюк Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последиипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176

УДК: 616-006, 621.384.3

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.39341

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕРМОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

© Г.С. Ефимова

Приведены результаты термографических обследований онкологических пациентов в клинических условиях. На примерах полученных термограмм рассмотрены варианты простой количественной обработки выявленных тепловых аномалий и их динамики в процессе лечения. Проанализированы особенности, возможности и ограничения практического применения в медицине метода инфракрасной термографии для диагностики злокачественного новообразования и для контроля протекания заболевания и эффективности лечения

Ключевые слова: онкология, термография, диагностика, лучевая терапия, локальные побочные реакции

Both the tumors themselves and the toxic reactions on chemoradiotherapy (CRT) manifest in changes of thermal fields in the skin surface that gives a possibility of using non-invasive thermal imaging technique for diagnostics and monitoring. The purpose of the study is detection and preliminary analysis of dynamics of the anomalous thermal areas emerged at the skin surface of the oncology patients treated with CRT, and also establishing correlations of these thermal anomalies with the toxic reactions.