

PARTICULARITĂȚILE ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOAMELE TIROIDIENE

Anatolie Cernîi – dr. hab., prof. univ.,

Iraida Iacovlev – dr. hab., prof. univ.,

Nina Bogdanscaia – dr. hab., conf. cercet.,

Natalia Doicov – dr. în med.,

Inga Chemencedji – cerc. şt.,

Irina Stancul – medic-patomorfolog

Laboratorul Ştiinţific morfologic a tumorilor.

IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

În lucrarea dată sunt prezentate rezultatele examinărilor histologice și imunohistochimice studiului particularităților densității microvasculare în carcinom folicular și papilar al glandei tiroide. S-a constatat faptul că sunt prezente anumite diferențe cantitative în distribuția microvaselor de diferit tip în dependență de varianta histologică a cancerului, dar în cazul carcinomului papilar diferă în dependență de diferențiere. Atât în cazul carcinomului folicular cât și celui papilar se constată o creștere sporită a ratei vaselor CD34 – pozitive în regiunea frontului de invazie.

Cuvinte-cheie: angiogeneză, carcinoamele tiroidiene foliculare, carcinoamele tiroidiene papilare

Summary. Features of angiogenesis in cancers of the thyroid gland.

Results of histological and immunohistochemical study of features distribution and density of different types of microvessels in follicular and papillary carcinoma of the thyroid gland are presented in this article. Found, that some differences in the ratio of microvascular structures depend on the histological types of cancer, and in the case of papillary carcinoma they depend on degree of differentiation. In follicular and papillary cancers we noted a significant increase of the density CD 34-positive vessels in the invasion front.

Key words: angiogenesis, follicular and papillary carcinoma, thyroid gland

Резюме. Особенности ангиогенеза в раках щитовидной железы.

В данной работе представлены результаты гистологического и иммуногистохимического изучения особенностей распределения и частоты микрососудов разных типов в фолликулярных и папиллярных карциномах щитовидной железы. Обнаружено, что имеются определенные различия в количественном соотношении микрососудистых структур в зависимости от гистологической формы рака, а в случае папиллярного рака также от степени дифференцировки. Как в фолликулярных, так и папиллярных раках отмечено значительное увеличение частоты CD34-положительных сосудов в области фронта инвазии.

Ключевые слова: ангиогенез, фолликулярная, папиллярная карцинома щитовидной железы

În Laboratorul Morfologia Tumorilor Institutului Oncologic pe parcursul ultimelor ani se efectuează un studiu sistematic, privind angiogeneza în carcinoamele de diferite organe și de diferită structură histologică.

Această lucrare este dedicată studiului angiogenezei carcinoamelor tiroidiene foliculare și papilare. Este necesar de menționat faptul că lucrări dedicate anume studiului carcinoamelor tiroidiene s-au efectuat foarte puține [1, 2, 3, 4, 5]. Cu toate acestea este de necontestat importanța studiului angiogenezei și rolul acesteia în progresia tumorală.

Au fost studiate 2 variante histologice de carcinom tiroidian, care sunt mai frecvent întâlnite în practica clinică – carcinom folicular și papilar. A fost investigat aspectul morfologic al 334 de carcinoame ale glandei tiroide pe secțiunile histologice, colorate cu hematoxilină și eozină. Printre 246 de pacienți cu carcinoame papilare au fost 26 de bărbați cu vârsta medie $49,38 \pm 13,37$ ani și 220 de femei – cu vârsta medie de $47,85 \pm 12,35$. Carcinoamele foliculare au fost stabilite la 88 de pacienți, bărbați au fost 9 cu vârsta medie $40,88 \pm 13,01$ și femei – 79 cu vârsta medie $48,55 \pm 11,32$. La circa 30 de cazuri din materialul postoperator (15 cazuri de carcinom folicular și 15 cazuri de carcinom papilar) a fost cercetată imunohistochimic densitatea microvaselor CD31-pozitive, CD34-pozitive și D2-40-pozitive, de asemenea rata microvaselor imature actin-negative. Densitatea microvaselor a fost calculată în ariile intratumorale și în ariile frontului de invazie și apreciată după metoda Weidner (metoda “hot spot”), prin care vasele tumorale evidențiate imunohistochimic au fost numărate în câmpurile (cel puțin trei) cu densitatea vasculară cea mai mare, câmpurile fiind alese la amplificarea mică a microscopului (x100). Cuantificarea vaselor

s-a efectuat la amplificarea mare (x400) a microscopului, fiind urmată de calcularea mediei aritmetice. Identificarea fenotipului molecular a pericitelor, miofibroblastelor și celulelor infiltratului inflamator a fost evaluată prin imunomarcarea secțiunilor cu anticorpi monoclonali: actina mușchilor netezi, anti-CD68, anti-D2-40, anti-CD8 (Dako).

Studiul imunohistochimic a carcinoamelor tiroidiene papilare și foliculare a demonstrat anumite diferențe în distribuția vaselor de diferit tip. În același timp densitatea mai sporită a microvaselor de diferit tip a fost observată în carcinoamele tiroidiene foliculare. În carcinoamele foliculare s-a constatat diferență semnificativă dintre densitatea capilarelor CD-31 pozitive aflate în stroma frontului de invazie ($24,7 \pm 11,03$) și în ariile intratumorale ($81,8 \pm 15,00$).

În carcinoamele papilare tiroidiene comparativ cu carcinoame foliculare tiroidiene densitatea vaselor de diferit calibru a fost mai mică atât în ariile intratumorale cât și în ariile frontului de invazie, respectiv $30,6 \pm 17,6$ și $33 \pm 15,37$ (tabelul 1).

Tabelul 1

Densitatea microvaselor CD31-pozitive în carcinoamele tiroidiene

Tipurile de carcinoame tiroidiene	Nr. cazuri	Densitatea microvasculară	
		intratumoral	la frontul de invazie
Foliculare	15	$81,8 \pm 15,00$	$24,7 \pm 11,03$
Papilare cu grad înalt de diferențiere	7	$16,4 \pm 3,77$	$20,7 \pm 3,36$
Papilare cu grad redus de diferențiere	8	$30,6 \pm 17,6$	$33 \pm 15,37$

În carcinoamele papilare tiroidiene cu grad redus de diferențiere s-a constatat o sporire semnificativă a vaselor imature actin-negative ($37,4 \pm 15,6$), mai ales,

în ariile frontului de invazie ($63,8 \pm 13,07$), în care ei ajung la o densitate mai majoră, cu formarea focarelor mici și mari în care adeseori nu este posibil de apreciat numărul de vase din motivul proliferării abundente a celulelor endoteliale CD-34 pozitive, care formau deseori cordoane celulare cu lumene abea vizibile și deseori se prezentau fără de lumen. Aceleași focare cu densitatea microvasculară sporită au fost evidențiate și în carcinoamele papilare ale glandei tiroide cu înalt grad de diferențiere, dar dimensiunea lor și numărul este mai puțin semnificativ, respectiv, $26,37 \pm 10,72$ în ariile intratumorale și $54,33 \pm 6,7$ și în ariile frontului de invazie.

În carcinoamele foliculare a fost demonstrată o distribuire mai uniformă a densității vaselor CD-34 pozitive, atât intratumoral, cât și în ariile frontului de invazie ($119,48 \pm 12,6$ și $140,9 \pm 4,91$) (tabelul 2).

Tabelul 2

**Densitatea microvaselor CD34-pozitive
în carcinoamele tiroidiene**

Tipurile de carcinoame tiroidiene	Nr. cazuri	Densitatea microvasculară	
		intratumoral	la frontul de invazie
Foliculare	15	$119,48 \pm 12,6$	$140,9 \pm 4,91$
Papilare cu grad înalt de diferențiere	7	$26,37 \pm 10,72$	$54,33 \pm 6,7$
Papilare cu grad redus de diferențiere	8	$37,4 \pm 15,6$	$63,8 \pm 13,07$

În carcinoamele tiroidiene ambelor grupe unice de vase limfatice D2-40 pozitive au fost evidențiate în ariile intratumorale. În carcinoamele papilare tiroidiene comparativ cu cele foliculare s-a constatat o sporire ne semnificativă a densității microvaselor limfatice D2-40-pozitive, preponderent în focarele cu infiltrație limfoidă și fibroză.

Concluzii:

1. Cercetarea particularităților angiogenezei carcinoamelor tiroidiene cu utilizarea markerilor imunohistochimici a demonstrat că în creșterea tumorală are loc procesul de neoformare a sistemului propriu de vascularizare.

2. În carcinoame papilare tiroidiene comparativ

cu cele foliculare densitatea vaselor de diferit tip a fost semnificativ mai mică atât în ariile intratumorale, cât și în ariile frontului de invazie.

3. A fost stabilit că în carcinoamele papilare tiroidiene densitatea microvasculară depinde de gradul de diferențiere tumorală. În carcinoamele tiroidiene cu diferențiere redusă densitatea microvaselor de diferit tip au fost mai numerice atât intratumoral, cât și în ariile frontului de invazie în comparație cu cele bine diferențiate. În carcinoamele cu grad redus de diferențiere s-a constatat o sporire semnificativă a vaselor imature actinnegative, preponderent în ariile frontului de invazie în care ea ajunge la o densitate mai majoră, cu formarea focarelor în care adeseori nu este posibil de apreciat numărul de vase.

4. În carcinoamele foliculare tiroidiene spre deosebire de carcinoamele papilare s-a observat o distribuție uniformă a microvaselor. Focarele cu densitatea microvasculară sporită uneori în cantități mari se observau în ariile frontului de invazie.

5. În ambele forme histologice ale carcinomului tiroidian s-au evidențiat vasele limfatice D2-40 pozitive unice. În carcinoamele papilare tiroidiene comparativ cu cele foliculare s-a constatat o sporire ne semnificativă a densității microvaselor limfatice D2-40-pozitive, mai ales, în focarele cu infiltrație limfoidă și fibroză.

Bibliografie

- Mitchell J.C. *Angiogenesis in benign and malignant thyroid disease*, Thyroid. 2005, 15(6), p.494-510.
- Stabenow E. *Angiogenesis as an indicator of metastatic potential in papillary thyroid carcinoma*, Clinics (Sao Paulo). 2005, 60(3), p.233-40.
- Wang S.L. et al. *Expression of D2-40 in adjunct diagnosis of papillary thyroid carcinoma*. APMIS, 2007; 115(8); p.906-10.
- Спринджук М.В., Демидчик Ю.Е., Ковалев В.А. с соавторами. *Ангиогенез злокачественных опухолей щитовидной железы и яичников. Возможности цифровой обработки микроскопических изображений*. ARS Medica. 2010; 1(21).
- М.В. Спринджук, А.П. Кончиц, Н.И. Дашинская. *Коррелятивный анализ плотности лимфатических капилляров и параметров, полученных при анатомическом и гистологическом исследовании образцов папиллярного рака щитовидной железы*; Военная медицина №1, 2011, стр. 74-79.