

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.441-006.6-053.2-097-091

ПОРТЯНКО
Анна Сергеевна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ
РЕАКЦИЙ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ
ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.00.15 – патологическая анатомия

14.00.14 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск 2003

Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РБ, академик БАМН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета, профессор **Черствой Е.Д.**

Научный консультант:

Академик НАНБ, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Белорусского государственного медицинского университета **Демидчик Е.П.**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник патоморфологической группы Центральной научно-исследовательской лаборатории ГВУУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования», профессор **Швед И.А.**

кандидат медицинских наук, заведующий патоморфологическим отделением ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» **Дубровский А.Ч.**

Оппонирующая организация:

Гродненский государственный медицинский университет

Защита состоится «30» октября 2003 в 1500 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при Белорусском государственном медицинском университете по адресу: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «27» сентября 2003 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Возникновение папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) у детей и подростков Республики Беларусь строго ассоциировано с аварией на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), и, следовательно, эта патология еще долго будет объектом пристального внимания ученых. До 1986г. на территории Республики Беларусь пациенты с раком щитовидной железы (РЩЖ) до 18 лет включительно составили 2,0% всех зарегистрированных случаев этого заболевания. Ситуация резко изменилась после аварии на ЧАЭС. За период 1986-1998гг. заболеваемость РЩЖ увеличилась в 4,2 раза. При этом 58,3% прооперированных больных составили пациенты детского, молодого и среднего возраста [Демидчик Е.П. и соавт., 1999]. Наиболее частой гистологической формой РЩЖ у детей и подростков является папиллярный рак [Неровня А.М., 1995], который признан радиоиндуцированным [Robbins J. и соавт., 1998]. У детей и подростков ПРЩЖ отличается более агрессивным поведением: мультифокальным ростом и быстрым лимфогенным метастазированием [Неровня А.М., 1995; Демидчик Е.П. и соавт., 1999].

До сих пор нет единого мнения о роли иммунной системы в течении как опухолей в целом, так и ПРЩЖ в частности. Остается противоречивой прогностическая роль различных показателей иммунной реакции. Matsubayashi S. с соавт. (1995г.), например, пришли к заключению, что лимфоидная инфильтрация (ЛИ) ПРЩЖ свидетельствует о благоприятном прогнозе, а отсутствие ЛИ при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах или инвазии окружающих тканей опухолью – о высокой вероятности возникновения рецидива. С другой стороны, Gomez Saez J. M с соавт. в 1997г. сделали вывод об отсутствии какого-либо прогностического значения ЛИ ткани РЩЖ. Mancini A. с соавт. (1993г.) считают, что ЛИ – маркер более благоприятного течения заболевания. До сих пор нет единого мнения также и в отношении роли экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, в частности HLA-D_r, клетками РЩЖ в развитии опухоль-ассоциированной иммунной реакции и течении опухолевого процесса. Knoll M.R. с соавт. (1997г.) пришли к заключению о том, что иммунный ответ, направленный против антигенов, связанных с молекулой HLA II класса, предотвращает метастазирование опухолевых клеток. С другой стороны, Feinmesser M. с соавт. (1996г.) обнаружил, что ЛИ ПРЩЖ может не зависеть от экспрессии HLA-D_r опухолевыми клетками и экспрессия HLA-D_r опухолевыми клетками при отсутствии ЛИ является признаком более агрессивного поведения опухоли.

Исследования в области иммунологии опухолей имеют огромное значение для разработки препаратов, направленных на повышение чувствительности опухолей к воздействию клеток иммунной системы. Баланс экспрессии молекул Fas и FasL является универсальным механизмом в живом организме для уничтожения клеток, поскольку любая FasL⁺ клетка может индуцировать

апоптоз в любой чувствительной Fas⁺ клетке. Таким образом, FasL⁺ опухолевая клетка сама способна уничтожать Fas⁺ иммунокомпетентные клетки, инфильтрирующие ее [Strand S. и соавт., 1996]. Установлено, что экспрессию FasL в опухолевых клетках могут индуцировать химио- и иммунотерапевтические препараты [Müller M. и соавт., 1997; Alexandroff A.B. и соавт., 1998]. Таким образом, некоторые применяемые методы лечения способствуют более агрессивному поведению опухоли по отношению к иммунной системе. Изучение экспрессии Fas и FasL может позволить не только уточнить некоторые закономерности опухолевого роста и прогрессии, но и пересмотреть существующие и предложить новые методы терапии опухолей.

Связь с крупными научными программами, темами. Работа выполнялась в рамках темы «Современные методы в диагностике и прогнозировании некоторых опухолей человека», № государственной регистрации 20004080 (2001-2005 гг.), при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект №Б00М-013 «Исследование экспрессии CD95 и CD95L в папиллярном раке щитовидной железы у детей», № государственной регистрации 20013093, 2000-2003гг.).

Цель и задачи исследования.

Цель: определить морфологические особенности иммунных реакций в щитовидной железе при папиллярном раке у детей и подростков.

Задачи:

1. Оценить инфильтрацию ткани щитовидной железы (ЩЖ) лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками (ДК).
2. Провести анализ связей показателей иммунной реакции в ЩЖ с морфологическими и клиническими особенностями опухолей.
3. Оценить экспрессию HLA-Dr, Fas и FasL опухолевыми клетками.
4. Провести анализ связей экспрессии HLA-Dr, Fas и FasL опухолевыми клетками с морфологическими и клиническими особенностями опухолей.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является ПРЩЖ у детей и подростков. Предметом исследования является иммунная реакция в ЩЖ, ассоциированная с опухолевым процессом.

Гипотеза. На основании имеющихся литературных данных нами высказана гипотеза о том, что опухоль-ассоциированная иммунная реакция имеет значение в течении ПРЩЖ у детей и подростков и зависит от экспрессии HLA-Dr опухолевыми клетками. Мы также предположили, что экспрессия Fas и FasL неопластическими клетками взаимосвязана с показателями иммунной реакции и влияет на течение опухолевого процесса.

Методология и методы проведенного исследования. Морфологический метод являлся основным методом исследования. С целью фенотипирования клеточного состава инфильтрата опухоли, а также определения экспрессии HLA-Dr, Fas и FasL применялся иммуногистохимический метод окраски препаратов. Обработка полученных результатов проводилась статистиче-

скими методами. Для сравнения двух выборок использовался непараметрический метод U-критерия Манна-Уитни и ANOVA-тест. Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Прогностическое значение полученных показателей оценивалось с использованием анализа выживаемости без признаков заболевания по Каплану-Мейеру и лог-рангового критерия.

Научная новизна и значимость полученных результатов.

1. Впервые проведено комплексное исследование иммунных реакций в ЩЖ при папиллярном раке у детей и подростков и определены связи между показателями иммунной реакции и морфологическими и клиническими особенностями ПРЦЖ у детей и подростков.

2. Впервые проведено исследование иммуногистохимическим методом экспрессии HLA-Dg клетками ПРЦЖ у детей и подростков и установлена связь между экспрессией HLA-Dg опухолевыми клетками и показателями иммунной реакции в ЩЖ, а также гистологическими признаками агрессивности опухоли. Впервые установлено, что появление HLA-Dg на клетках ПРЦЖ может быть индуцировано клетками иммунной системы.

3. Впервые проведено исследование иммуногистохимическим методом экспрессии Fas и FasL клетками ПРЦЖ у детей и подростков и установлено значение экспрессии FasL клетками опухоли в развитии лимфогенных метастазов и для прогноза течения ПРЦЖ у детей и подростков.

4. Впервые установлено значение регионарных метастазов в развитии иммунной реакции в щитовидной железе.

Полученные результаты проясняют сущность взаимоотношений опухоли и иммунной системы и определяют новые пути для дальнейшего изучения процессов канцерогенеза.

Практическая значимость полученных результатов.

1. Результаты исследования позволяют прогнозировать течение ПРЦЖ у детей и подростков. Повышение экспрессии FasL клетками ПРЦЖ по сравнению с нормальными тироцитами является достоверным неблагоприятным прогностическим маркером.

2. Предложены маркеры, позволяющие предположить наличие регионарных метастазов у пациента (средняя плотность макрофагальной инфильтрации опухоли и степень перитуморозной ЛИ).

3. Обнаружение «пенистых» клеток в просвете нормальных тиреоидных фолликулов, граничащих с опухолью, может использоваться для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных инкапсулированных опухолей ЩЖ.

4. Модифицирован метод демаскировки антигенов при проведении иммуногистохимических исследований тканей, фиксированных в формалине (рационализаторское предложение №1504, подано в БГМУ 3.09.03).

Целесообразно внедрение этих результатов в практическую деятель-

ность всех патологоанатомических отделений и лабораторий онкологических учреждений Республики Беларусь.

Результаты исследования включены в курс лекций кафедр патологической анатомии и гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского государственного медицинского университета.

Рекомендуется использование материалов диссертации в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, иммунологии, нормальной гистологии и онкологии медицинских ВУЗов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Инфильтрация ПРЩЖ различными типами иммунокомпетентных клеток (лимфоцитами, макрофагами и ДК) взаимосвязана между собой, что свидетельствует о реализации в ПРЩЖ взаимодействия антиген-презентирующего и эффекторного звеньев иммунной системы.

2. Степень выраженности иммунных реакций зависит от экспрессии HLA-Dg опухолевыми клетками, морфологических особенностей ПРЩЖ (наличия псаммомных телец, плоскоклеточной метаплазии неопластического эпителия и структур, преобладающих в строении опухоли), возраста пациента на момент аварии на ЧАЭС и длительности латентного периода. Установлена обратная связь между степенью выраженности иммунных реакций и инвазией кровеносных сосудов опухолевыми клетками, а также мультифокальным ростом опухоли. Наличие «пенистых» клеток в просвете нормальных тиреоидных фолликулов, граничащих с опухолью, может считаться признаком инвазивного роста опухоли.

3. Появление HLA-Dg в клетках ПРЩЖ может быть индуцировано иммунокомпетентными клетками. Экспрессия HLA-Dg неопластическими клетками повышается на фоне лимфоцитарного тиреоидита. Обратная связь между экспрессией HLA-Dg и инвазией кровеносных сосудов позволяет рассматривать экспрессию HLA-Dg опухолевыми клетками как маркера менее агрессивного поведения опухоли.

4. Клетки ПРЩЖ у детей и подростков одновременно экспрессируют на своей поверхности как Fas, так и FasL. Повышение экспрессии FasL опухолевыми клетками по сравнению с нормальными тироцитами является достоверным неблагоприятным прогностическим признаком.

5. При лимфогенном метастазировании экспрессия FasL неопластическими клетками может способствовать вытеснению лимфоидной ткани опухолевыми клетками в лимфатическом узле путем индукции Fas-опосредованного апоптоза в лимфоцитах.

6. Метастазирование опухоли в регионарные лимфатические узлы способствует активизации иммунной реакции в ЩЖ. Увеличение средней плотности макрофагальной инфильтрации опухоли, а также степени перитуморозной инфильтрации лимфоцитами позволяют предполагать наличие у пациента регионарных метастазов.

Личный вклад соискателя. Морфологические исследования, иммуногистохимическая окрасивание препаратов и их анализ, обработка полученных результатов выполнены соискателем самостоятельно в полном объеме.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины 2000» (Минск, 2000); IV Республиканской конференции патологоанатомов Беларуси (Минск, 2000); Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины 2001» (Минск, 2001); Научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные проблемы радиобиологии и радиэкологии» (Минск, 2002); Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины 2002» (Минск, 2002); 6-ой летней школе по иммунологии им. Дж. Хамфри (Пушино, Россия, 2002); 13ой Европейской конференции студентов и молодых ученых (Берлин, Германия, 2002); заседании Минского городского научного общества патологоанатомов (Минск, 2002); научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2003); Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины 2003» (Минск, 2003); 52ой международной конференции студентов и молодых ученых, проводимой Рижским университетом им. П. Страдыня (Рига, Латвия, 2003).

Опубликованность результатов. По результатам исследования опубликовано 2 статьи в научных журналах, 6 статей в научных сборниках, 5 тезисных сообщениях на научных конференциях и 1 заключительный отчет о научно-исследовательской работе, что в сумме составляет 71 страницы.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, списка использованных источников и приложения. Работа изложена на 107 страницах, содержит 14 таблиц (8 стр.), 45 рисунков (30 стр.) и 3 приложения (3 стр.). Список использованных источников включает 184 наименования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу исследования легло изучение архивного операционного материала 48 случаев ПРЦЖ у детей и подростков, прооперированных в Республиканском центре опухолей щитовидной железы в 1995-97 гг. Ткань ЩЖ и лимфоузлов была зафиксирована в 10% нейтральном формалине и заключена в парафин. Толщина гистологических срезов составляла 4 мкм. Все препараты окрашивались гематоксилином и эозином для верификации диагноза и уточнения морфологических особенностей опухолей. В 15 случаях были исследованы регионарные лимфатические узлы с метастазами. Лимфатические узлы без опухолевого роста присутствовали в 7 препаратах.

С целью фенотипирования клеточного состава инфильтрата опухоли, а также определения экспрессии HLA-Dr, Fas и FasL применялось иммуногисто-

химическое окрашивание препаратов. В качестве маркера лимфоцитов использовался общий лейкоцитарный антиген CD45RB, макрофагов – CD68, дендритных клеток – белок S-100.

Степень ЛИ оценивалась полуколичественно следующим образом: отсутствие – 0 баллов, единичные клетки – 1 балл, мелкоочаговые скопления – 2 балла, крупноочаговые скопления – 3 балла, диффузная инфильтрация или формирование лимфоидных фолликулов – 4 балла. Выраженность инфильтрации ДК также оценивалась полуколичественно: отсутствие – 0 баллов, единичные клетки – 1 балл, очаговые скопления – 2 балла, диффузная инфильтрация – 3 балла.

Определялась также средняя плотность инфильтрации опухоли макрофагами и ДК. Для этого производился подсчет макрофагов и ДК в 10 случайно выбранных полях зрения ($\times 400$), при этом избегались участки со склерозом, участки у края опухоли и края препарата.

Экспрессия HLA-Dr, Fas и FasL оценивалась, исходя из процента положительных опухолевых клеток, следующим образом: отсутствие экспрессии – 0 баллов, $<25\%$ – 1 балл, $25-50\%$ – 2 балла, $50-75\%$ – 3 балла, $75-100\%$ – 4 балла.

Наличие апоптоза в лимфоцитах лимфатических узлов определялось по морфологическим проявлениям. Апоптотический индекс (АИ) вычислялся на 1000 клеток по формуле:

$$\text{АИ} = \frac{\text{Число клеток с морфологическими проявлениями апоптоза}}{\text{Общее число клеток}} \times 1000$$

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов SPSS 11.0.1 (SPSS, Inc.) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения двух выборок использовался непараметрический метод U-критерия Манна-Уитни и ANOVA-тест. Взаимосвязь между показателями определялась при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Прогностическое значение того или иного параметра оценивалось с использованием анализа выживаемости без признаков заболевания по Каплану-Мейеру и лог-рангового критерия. Уровень достоверной вероятности принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено на основе анализа 48 случаев ПРЩЖ у детей и подростков. В 39 случаях была проведена тотальная тиреоидэктомия, в 9 случаях – гемитиреоидэктомия. Всем пациентам была выполнена шейная диссекция. Анализ выживаемости без признаков заболевания по Каплану-Мейеру показал отсутствие достоверного влияния объема операции на прогрессию опухоли.

Во всех случаях был выставлен диагноз ПРЩЖ на основе критериев, изложенных во 2-ом издании гистологической классификации опухолей ЩЖ [Hedinger С. Е. и соавт., 1998]. Соотношение полов в исследованной группе составило 1:1. Возраст пациентов на момент операции варьировал от 10 до 18 лет и в среднем составил $13,4 \pm 0,3$ лет. На момент аварии на ЧАЭС их средний возраст составил $3,4 \pm 0,3$ года (от 1 года до 9 лет). Временной интервал от момента аварии на ЧАЭС до возникновения опухоли (латентный период) варьировал от 9 до 11 лет (в среднем $9,9 \pm 0,14$ лет)

При исследовании ЩЖ были выявлены опухолевые узлы диаметром от 5 до 45 мм, в среднем $15,9 \pm 1,2$ мм. В 32 случаях ($66,7 \pm 6,8\%$) опухоль была представлена одним узлом, в 16 ($33,3 \pm 6,8\%$) – множественными узлами. Анализ выживаемости без признаков заболевания показал, что мультифокальный рост опухоли имеет достоверно ($p < 0,05$) отрицательное значение для течения заболевания.

В исследованном материале преобладали опухолевые узлы диаметром до 2 см включительно – 41 случай ($85,4 \pm 5,1\%$). В 10 ($20,8 \pm 5,9\%$) случаях опухоль была классифицирована как pT1, в 19 ($39,6 \pm 7,1\%$) – как pT2, в одном случае ($2,1 \pm 2,1\%$) – как pT3 и в 12 ($25,0 \pm 6,3\%$) – как pT4. Поражение регионарных лимфатических узлов (pN1) отмечалось у 39 ($81,2 \pm 5,6\%$) пациентов, из них pN1a – у 18 ($37,5 \pm 7,0\%$), pN1b – у 21 ($43,7 \pm 7,2\%$) больных.

Отдаленные метастазы в легкие были клинически обнаружены у 7 пациентов ($14,6 \pm 5,1\%$), из них в 6 случаях – после операции. В 4 наблюдениях ($8,3 \pm 4,0\%$) было отмечено возникновение опухолевого роста в регионарных лимфатических узлах после операции. Таким образом, у 10 пациентов ($20,8 \pm 5,9\%$) имела место прогрессия опухоли.

Микроскопически было обнаружено:

- типичные для ПРЩЖ кариологические признаки – во всех случаях;
- светлоклеточная трансформация опухолевых клеток – в 32 ($66,7 \pm 6,8\%$);
- плоскоклеточная метаплазия клеток ПРЩЖ – в 14 ($29,2 \pm 6,6\%$);
- псаммомные тельца – в 43 ($89,6 \pm 4,4\%$);
- склероз стромы опухоли – в 40 ($83,3 \pm 5,4\%$);
- интратиреоидная диссеминация опухоли – в 35 ($72,9 \pm 6,4\%$);
- инвазия анатомической капсулы ЩЖ – в 24 ($50,0 \pm 7,2\%$);
- инвазия кровеносных сосудов – в 24 случаях ($50,0 \pm 7,2\%$).

Анализ выживаемости без признаков заболевания по Каплану-Мейеру показал, что случаи с инвазией кровеносных сосудов имеют достоверно более плохой ($p < 0,05$) прогноз заболевания.

Лимфоциты обнаруживались во всех наблюдениях, а именно:

- ЛИ опухоли присутствовала в $77,1 \pm 6,1\%$ случаев, чаще в виде единичных лимфоцитов ($47,9 \pm 7,2\%$);

– перитуморозная ЛИ – в $85,4 \pm 5,1\%$, наиболее часто в виде очаговых скоплений лимфоцитов ($58,3 \pm 7,1\%$) на фоне отсутствия лимфоцитов в нормальной ткани ЩЖ ($52,1 \pm 7,2\%$);

– ЛИ интратиреоидных отсеков – в $51,4 \pm 8,4\%$ случаев с внутрижелезистой диссеминацией.

В 8 случаях ПРЩЖ был ассоциирован с лимфоцитарным тиреоидитом.

Макрофаги присутствовали во всех случаях, а именно:

– интратуморозно – во всех наблюдениях (100%);

– перитуморозно – в 22 случаях ($45,8 \pm 7,2\%$);

– в неопухоловой ткани ЩЖ – в 21 случае ($43,8 \pm 7,2\%$);

– в интратиреоидных отсеках – в 18 из 35 случаев с внутрижелезистой диссеминацией ($51,4 \pm 8,4\%$).

Средняя плотность макрофагальной инфильтрации опухоли варьировала от 0,3 до 166,0 клеток в поле зрения и составила в среднем $21,9 \pm 4,02$. Скопления макрофагов располагались рядом с псаммомными тельцами. В 35 наблюдениях ($72,9 \pm 6,4\%$) в опухоли были выявлены CD68+ многоядерные гигантские клетки.

В 12 случаях ($25,0 \pm 6,3\%$) наблюдался фагоцитоз опухолевых клеток многоядерными макрофагами. Наличие многоядерных макрофагов и фагоцитоза клеток ПРЩЖ макрофагами у взрослых расценивается Fiumara A. с соавт. (1997 г.) как позитивный прогностический признак. Однако в нашем исследовании не было выявлено связи между менее агрессивным течением опухоли и наличием в опухолевом узле многоядерных макрофагов, а также фагоцитоза опухолевых клеток макрофагами. Более того, установлено, что фагоцитоз опухолевых клеток является достоверно неблагоприятным признаком для прогноза рецидивирования опухоли. Таким образом, можно поставить под сомнение применение этих факторов, как маркеров более благоприятного течения ПРЩЖ у детей и подростков.

Следует отметить, что некоторые макрофаги, находившиеся в просвете нормальных и опухолевых фолликулов, а также между папиллярными опухолевыми структурами, морфологически отличались от макрофагов, присутствовавших в соединительной ткани и между опухолевыми клетками. Они имели большие размеры за счет увеличения объема цитоплазмы (создавалось впечатление «раздутости цитоплазмы»), правильную округлую форму, пеннистую цитоплазму (при окраске гематоксилином и эозином), и часто маленькое гиперхромное ядро. Такие клетки обычно формировали в фолликулах большие скопления. Чаще всего эти клетки присутствовали в нормальных фолликулах, прилежащих к опухоли (32 случая – $66,7 \pm 6,8\%$). Во многих случаях наблюдалось вращение клеток ПРЩЖ в фолликулы, в которых находились эти макрофаги. Такие же макрофаги выявлялись в просвете опухолевых фолликулов и между опухолевыми папиллами (17 случаев – $35,4 \pm 6,9\%$), вокруг внутрижелезистых отсеков (8 случаев – $22,9 \pm 7,1\%$ всех наблюдений с интратиреоидной

диссеминацией), и в просвете нормальных фолликулов на отдалении от опухолевых клеток (19 наблюдений – $39,6 \pm 7,1\%$).

Установлены:

– прямая достоверная средней силы корреляционная взаимосвязь между выявлением в опухоли таких макрофагов и наличием инвазии сосудов ($\rho=0,41$; $p<0,05$);

– прямые достоверные средней силы корреляционные связи между выявлением этих клеток перитуморозно и мультифокальным ростом опухоли ($\rho=0,31$; $p<0,05$), а также наличием регионарных метастазов ($\rho=0,34$; $p<0,05$).

Появление таких макрофагов, вероятно, связано с повреждением базальной мембраны фолликула и выходом коллоида за его пределы, что может стимулировать хемотаксис макрофагов по типу реакции на инородные тела. Попадая в просвет фолликула, макрофаги теряют адгезию (это проявляется в правильной округлой форме клеток), так как не имеют адгезионных рецепторов к компонентам коллоида, и гибнут, что проявляется пикнозом ядра и пенистой трансформацией цитоплазмы. Обнаружение таких клеток интра- и перитуморозно коррелировало с более агрессивным поведением опухоли в виде инвазии сосудов ($\rho=0,41$; $p<0,05$), мультифокального роста опухоли ($\rho=0,31$; $p<0,05$) и лимфогенного метастазирования ($\rho=0,34$; $p<0,05$) ПРЩЖ. Таким образом, наличие «пенистых» клеток в просвете фолликулов, граничащих с инкапсулированным опухолевым образованием, может служить признаком инвазии капсулы и прилежащих фолликулов.

ДК присутствовали в 39 случаях ($81,3 \pm 5,6\%$), при этом:

– в опухолевом узле ДК были выявлены в 38 случаях ($79,2 \pm 5,9\%$) чаще всего в виде единичных клеток ($41,7 \pm 7,1\%$);

– в перитуморозной зоне – в 30 ($62,5 \pm 7,0\%$), преимущественно в виде очаговых скоплений ($45,8 \pm 7,2\%$);

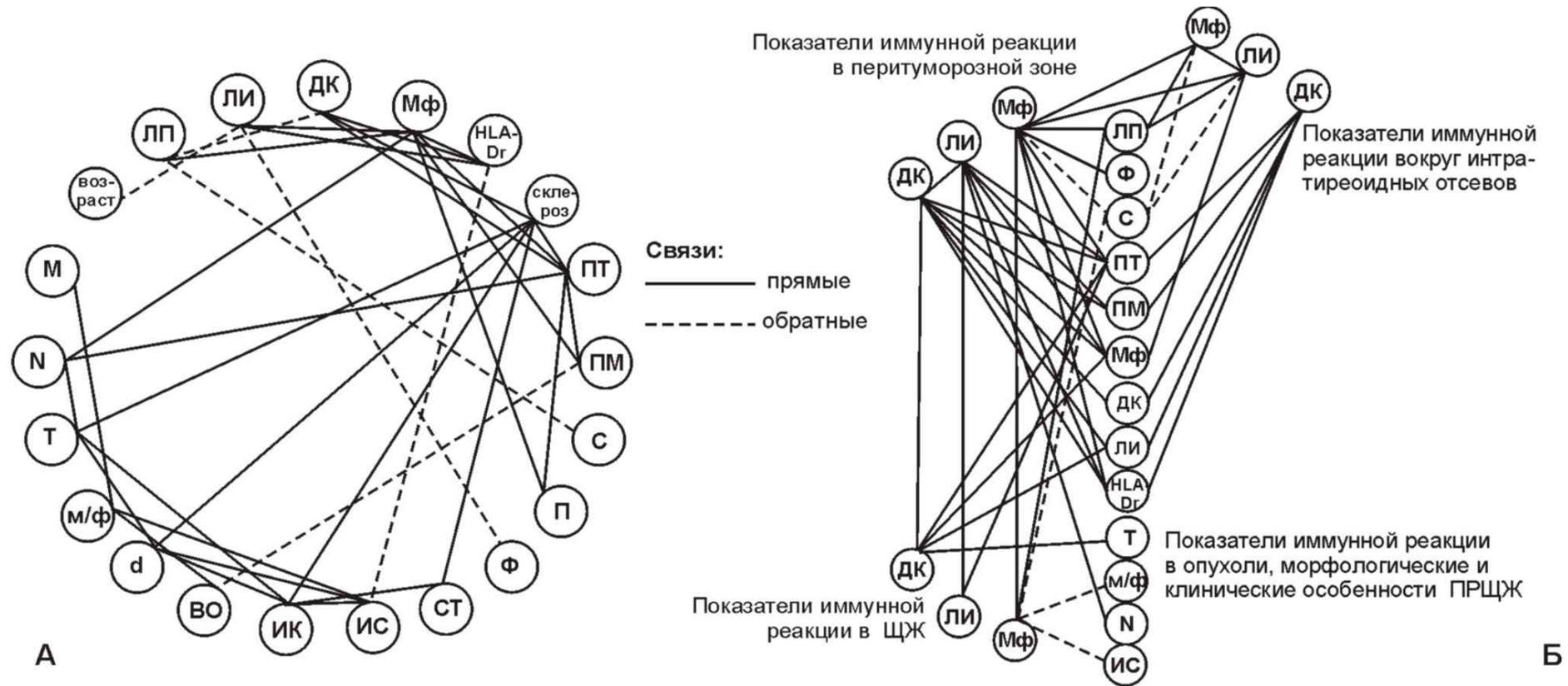
– во внутрижелезистых отсевах – в 15 ($42,9 \pm 7,1\%$);

– в неопухолевой ткани ЩЖ – в 7 случаях ($15,6 \pm 5,2\%$).

Средняя плотность инфильтрации опухоли ДК варьировала от 0 до 55,5 и составила в среднем $7,7 \pm 1,7$ клеток в поле зрения.

Позитивное окрашивание опухолевых клеток с антителами к **HLA-Dr** имело место в 35 случаях ($72,9 \pm 6,4\%$).

В результате проведенных исследований ПРЩЖ у детей и подростков была установлена сложная система связей между различными компонентами иммунной реакции, морфологическими и клиническими особенностями опухолей. Все связи, представленные на схемах (рис. 1А, 1Б), являются умеренными и достоверными ($p<0,05$).



ЛИ - лимфоидная инфильтрация
 ДК - инфильтрация дендритными клетками
 Мф - инфильтрация макрофагами
 HLA-Dr - экспрессия HLA-Dr клетками ПРЦЖ
 склероз - наличие склероза стромы опухоли
 ПТ - псаммомные тельца
 ПМ - плоскоклеточная метаплазия

С - преобладание солидного компонента
 П - преобладание папиллярного компонента
 Ф - преобладание фолликулярного компонента
 СТ - светлоклеточная трансформация
 ИС - инвазия кровеносных сосудов
 ИК - инвазия анатомической капсулы ЩЖ
 ВО - внутрижелезистые отсевы

d - диаметр доминирующего опухолевого узла
 м/ф - мультифокальный рост
 Т - категория рТ
 N - наличие регионарных метастазов
 М - наличие отдаленных метастазов
 возраст - возраст пациента на момент аварии
 ЛП - латентный период

Рис.1. Схема связей между различными компонентами иммунной реакции, морфологическими и клиническими особенностями ПРЦЖ у детей и подростков.

А. Связи между показателями иммунной реакции в опухолевом узле и морфологическими и клиническими особенностями ПРЦЖ
 Б. Связи между показателями иммунной реакции в опухоли, перитуморозной зоне, внутрижелезистых отсевах, неопухоловой ткани ЩЖ и морфологическими и клиническими особенностями рака.

Степень выраженности иммунных реакций зависит от экспрессии HLA-D_r опухолевыми клетками, морфологических особенностей опухоли (наличия псаммомных телец, плоскоклеточной метаплазии, преобладающих в строении опухоли структур), возраста пациента на момент аварии и длительности латентного периода. Установлена обратная связь между степенью выраженности иммунных реакций и инвазией кровеносных сосудов опухолевыми клетками, а также мультифокальным ростом.

Показатели инфильтрации различными типами клеток как самой опухоли, так и перитуморозной зоны, интратиреоидных отсеков и неопухолевой ткани ЩЖ связаны между собой, что объясняется кооперацией клеток иммунной системы и свидетельствует о том, что в ПРЦЖ осуществляется взаимодействие антиген-презентирующего (макрофаги, ДК) и эффекторного звеньев (лимфоциты).

В случаях с развитием регионарных метастазов достоверно ($p < 0,05$) выше была степень перитуморозной ЛИ и средняя плотность макрофагальной инфильтрации опухоли. Этот факт можно объяснить тем, что появление опухолевых клеток в лимфатических узлах стимулирует иммунную реакцию. Возможно, что на стадии опухолевого роста без лимфогенных метастазов клетки иммунной системы не активируются или слабо активируются антигенами опухоли. Появление опухолевых клеток в лимфоузле стимулирует развитие иммунной реакции, что и проявляется в усилении перитуморозной ЛИ и интратуморозной макрофагальной инфильтрации. Это предположение подтверждается и другими исследователями. Gupta S. с соавт. (2000 г.) при изучении пролиферативной активности лимфоцитов как маркера их активации в РЦЖ у детей и подростков обнаружили, что в группе с регионарными метастазами пролиферативная активность лимфоцитов достоверно выше.

ПРЦЖ протекал на фоне лимфоцитарного тиреоидита в 8 случаях ($16,7 \pm 5,4\%$). В этой группе достоверно чаще ($p < 0,05$) обнаруживался фагоцитоз клеток опухоли макрофагами, достоверно выше ($p < 0,05$) была степень инфильтрации опухоли, неопухолевой ткани ЩЖ, а также внутрижелезистых отсеков ДК, ЛИ перитуморозной зоны и неопухолевой ткани ЩЖ, экспрессия HLA-D_r неопластическими клетками, и достоверно реже ($p < 0,05$) выявлялась инвазия кровеносных сосудов. Многие авторы [Okayasu I. и соавт., 1995; Schaffler A. и соавт., 1998; Kashima K. и соавт., 1998; Keh-Chuan Loh и соавт., 1999] считают лимфоцитарный тиреоидит маркером более благоприятного течения ПРЦЖ. В нашем исследовании установлено, что лимфоцитарный тиреоидит ассоциируется с понижением частоты сосудистой инвазии. Это может свидетельствовать в пользу предположения о том, что лимфоцитарный тиреоидит является фактором сдерживания опухолевой прогрессии [Keh-Chuan Loh и соавт., 1999]. Однако какого-либо достоверного влияния лимфоцитарного тиреоидита на течение ПРЦЖ нами обнаружено не было.

Исследование регионарных метастазов показало, что опухолевые клетки экспрессировали HLA-Dr во всех случаях, при этом позитивные клетки ПРЦЖ, располагались преимущественно на границе с лимфоидной тканью. Неопластические клетки приобретали способность экспрессировать HLA-Dr при метастазировании в лимфоузлы даже при отсутствии экспрессии HLA-Dr в первичной опухоли (2 случая – $13,3 \pm 3,6\%$). Это наблюдение, а также факт взаимосвязи экспрессии HLA-Dr и инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками (рис. 1), позволяет сделать вывод о том, что появление на опухолевых клетках молекул HLA II класса может быть индуцировано клетками иммунной системы.

Экспрессия **Fas** проявлялась в виде мембранного и цитоплазматического окрашивания клеток. В большинстве случаев в опухоли окрашивалось более 75% клеток ($83,3 \pm 5,4\%$).

Корреляционный анализ установил прямые достоверные средней силы связи между процентом опухолевых клеток с выраженной интенсивностью окрашивания и наличием в опухоли псаммомных телец ($\rho=0,38$; $p<0,01$), плоскоклеточной метаплазии неопластического эпителия ($\rho=0,32$; $p<0,05$), степенью перитуморозной ЛИ ($\rho=0,40$; $p<0,01$), средней плотностью инфильтрации опухоли ДК ($\rho=0,30$; $p<0,05$), а также присутствием макрофагов вокруг опухоли ($\rho=0,30$; $p<0,05$).

Нормальные фолликулярные клетки ЩЖ окрашивались положительно антителами к Fas. Интенсивность окрашивания клеток опухоли и нормальных тироцитов в 27 случаях ($56,3 \pm 7,2\%$) совпадала, а в 21 случаях ($43,7 \pm 7,2\%$) клетки ПРЦЖ окрашивались интенсивнее нормальных тироцитов. Так как интенсивность окрашивания может косвенно отражать количество изучаемого белка, можно сделать заключение о том, что в 44% случаев имело место повышение экспрессии Fas в неопластическом эпителии.

Установлены:

– прямые достоверные корреляционные связи средней силы между повышением экспрессии Fas и наличием мультифокального роста ПРЦЖ ($\rho=0,33$; $p<0,05$), инвазии кровеносных сосудов ($\rho=0,30$; $p<0,05$);

– обратная достоверная корреляционная взаимосвязь средней силы между повышением экспрессии Fas и степенью ЛИ внутрижелезистых отсеков ($\rho=-0,35$; $p<0,05$).

Внутрижелезистые отсеки ПРЦЖ также окрашивались позитивно. Экспрессия Fas в виде слабого окрашивания обнаруживалась на лимфоцитах, располагавшихся интра- и перитуморозно.

В регионарных метастазах опухолевые клетки, экспрессировавшие Fas, были выявлены во всех наблюдениях. В лимфатических узлах лимфоидные клетки также окрашивались позитивно.

Экспрессия **FasL** проявлялась в виде мембранного и цитоплазматического окрашивания клеток. В большинстве случаев ($83,3 \pm 5,4\%$) в опухоли по-

зитивно окрашивалось более 75% клеток.

Установлены прямые достоверные корреляционные связи средней силы между экспрессией опухолевыми клетками FasL и средней плотностью макрофагальной инфильтрации опухоли ($\rho=0,36$; $p<0,05$), мультифокальным ростом опухоли ($\rho=0,32$; $p<0,05$), наличием внутрижелезистых отсевов ($\rho=0,48$; $p<0,01$) и макрофагов в перитуморозной зоне ($\rho=0,30$; $p<0,05$).

Среди лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль и располагавшихся перитуморозно, были обнаружены как позитивные, так и негативные клетки. Интратиреоидные отсева окрашивались позитивно.

Нормальные фолликулярные клетки ЩЖ характеризовались гетерогенным окрашиванием, т.е. в одном и том же препарате отмечались как негативные, так и позитивные клетки. Интенсивность окрашивания клеток ПРЩЖ и нормальных фолликулярных клеток в 22 ($45,8\pm 7,2\%$) случаях совпадала, в 22 ($45,8\pm 7,2\%$) опухолевые клетки окрашивались ярче, в 4 – бледнее ($8,4\%$). Таким образом, повышение экспрессии FasL опухолевыми клетками имело место только в $45,8\%$ наблюдений.

Установлены обратные достоверные средней силы корреляционные связи между повышением экспрессии FasL опухолевыми клетками и степенью перитуморозной инфильтрации ДК ($\rho=-0,33$; $p<0,05$), а также наличием в опухоли плоскоклеточной метаплазии ($\rho=-0,45$; $p<0,01$).

Анализ выживаемости без признаков заболевания показал, что повышение экспрессии FasL клетками ПРЩЖ по сравнению с нормальными тироцитами является достоверным признаком неблагоприятного течения опухоли, а именно высокой вероятности возникновения отдаленных метастазов.

Таким образом, нами установлена коэкспрессия Fas и FasL клетками ПРЩЖ у детей и подростков. Такие же данные получены и зарубежными исследователями в отношении ПРЩЖ у взрослых [Mitsiades N. и соавт., 1995; 2000; Arscott L. и соавт., 1999; Basolo F. и соавт., 2000].

В регионарных метастазах позитивное окрашивание опухолевых клеток антителами к FasL имело место во всех случаях. Лимфоидные клетки в лимфатических узлах были окрашены как положительно, так и отрицательно. При этом вокруг опухолевых клеток, окрашенных положительно, обнаруживались лимфоциты с морфологическими проявлениями апоптоза в виде хроматолиза (агрегации хроматина вблизи нуклеолеммы), фрагментации ядра, формирования апоптотических телец. Средний AI в лимфоцитах, прилежащих к опухолевым клеткам, равнялся $0,74\pm 0,09$, а в интактных лимфоузлах – $0,15\pm 0,04$. AI был достоверно выше ($p<0,05$) в лимфоцитах, окружавших клетки ПРЩЖ. В регионарных метастазах повышение AI в лимфоидных клетках, расположенных рядом с FasL⁺ опухолевыми клетками, позволяет предположить, что экспрессия клетками ПРЩЖ FasL имеет не столько значение для уклонения опухоли от иммунного надзора, сколько для разрушения лимфоидной ткани при лимфогенном метастазировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Иммунная реакция в щитовидной железе при папиллярном раке у детей и подростков представлена инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками опухоли, перитуморозной области, интратиреоидных отсеков, а также неопухолевыми тканями щитовидной железы. Лимфоидная инфильтрация представлена в большинстве случаев интратуморозными единичными клетками и перитуморозными очаговыми скоплениями клеток на фоне отсутствия лимфоцитов в неопухолевыми тканями. Макрофагальная инфильтрация чаще всего представлена интратуморозными макрофагами, а также макрофагами в интратиреоидных отсеках. Дендритные клетки локализуются преимущественно в опухоли в виде единичных клеток и перитуморозно среди скоплений лимфоцитов. Связь между этими параметрами демонстрирует кооперацию клеток иммунной системы и свидетельствует о том, что в папиллярном раке щитовидной железы осуществляется взаимодействие антиген-презентирующего и эффекторного звена иммунной системы. Ассоциация рака с лимфоцитарным тиреоидитом характеризуется повышением степени инфильтрации щитовидной железы дендритными клетками и снижением частоты инвазии кровеносных сосудов опухолевыми клетками [1, 3, 4, 5, 9, 13].

2. Степень выраженности иммунных реакций зависит от экспрессии HLA-D_r опухолевыми клетками, морфологических особенностей опухоли (наличия псаммомных телец, плоскоклеточной метаплазии неопластического эпителия и структур, преобладающих в строении опухоли), возраста пациента на момент аварии и длительности латентного периода. Установлена обратная связь между степенью выраженности иммунных реакций и инвазией кровеносных сосудов опухолевыми клетками, а также мультифокальным ростом. Наличие «пенистых» клеток в просвете нормальных тиреоидных фолликулов, граничащих с опухолью, может считаться признаком инвазивного роста опухоли [4, 5, 6, 13].

3. В большинстве случаев клетки папиллярного рака экспрессируют HLA-D_r. Появление HLA-D_r на поверхности опухолевых клеток может быть индуцировано иммунокомпетентными клетками. Экспрессия HLA-D_r неопластическими клетками повышается на фоне лимфоцитарного тиреоидита. Обратная связь между экспрессией HLA-D_r и инвазией кровеносных сосудов позволяет рассматривать экспрессию HLA-D_r опухолевыми клетками в качестве маркера менее агрессивного поведения опухоли [4, 5, 6, 13].

4. Клетки папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков одновременно экспрессируют как Fas, так и FasL. Повышение экспрессии Fas и FasL опухолевыми клетками связано с увеличением инвазивной способности опухоли. Повышение экспрессии FasL опухолевыми клетками по сравнению с нормальными тироцитами является признаком неблагоприятного течения заболевания [2, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14].

5. При лимфогенном метастазировании экспрессия FasL неопластическими клетками может способствовать вытеснению лимфоидной ткани лимфатического узла опухолевыми клетками путем индукции Fas-опосредованного апоптоза в лимфоцитах [2, 6, 7, 10, 11, 12, 14].

6. Метастазирование опухоли в регионарные лимфатические узлы активизирует иммунную реакцию в щитовидной железе и ассоциировано с повышением средней плотности инфильтрации опухоли макрофагами, а также степени перитуморозной лимфоцитарной инфильтрации. Увеличение средней плотности макрофагальной инфильтрации опухоли и степени перитуморозной инфильтрации лимфоцитами позволяют предполагать наличие у пациента регионарных метастазов [13].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Черствой Е.Д., Портянко А.С. К вопросу о противоопухолевом иммунном ответе. // *Здравоохранение*. – 2000. - № 10. – с. 35-37.

2. Портянко А.С., Черствой Е.Д. Система Fas/FasL и ее значение для регуляции взаимоотношений опухоли и иммунной системы при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков. // *Арх. патологии*. – 2003. – Том. 65. – № 4. – С. 18-21.

3. Портянко А.С. Состояние противоопухолевого иммунного ответа, у детей, больных раком щитовидной железы. // *Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека: Материалы IV Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси*. – Минск, 2000. – С. 35-36.

4. Портянко А.С., Черствой Е.Д. Значение экспрессии опухолевыми клетками HLA-D_r и инфильтрации ткани опухоли макрофагами при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков Республики Беларусь. // *Жизнь после Чернобыля: 16 лет спустя: Материалы научно-практической конференции, посвященной 15-летию Республиканского диспансера радиационной медицины*. – Минск, 2002. – С. 155-157.

5. Портянко А.С. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков Республики Беларусь, значение экспрессии опухолевыми тироцитами HLA-D_r и инфильтрации неопластической ткани макрофагами. // *Фундаментальные и прикладные проблемы радиобиологии и радиозэкологии: Сб. материалов научно-практической конференции молодых ученых*. – Минск, 2002. – С. 169-172.

6. Портянко А.С. Значение экспрессии опухолевыми клетками HLA-D_r, Fas и FasL, а также макрофагальной инфильтрации при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков. // *Труды молодых ученых: Сб. работ / Под общ. ред. Кабака С.Л.* – Мн.: БГМУ, 2002. – С.113-115.

7. Портянко А.С., Черствой Е.Д. Значение экспрессии FasL клетками папиллярного рака щитовидной железы для прогрессирования опухоли у детей

и подростков. // Достижения медицинской науки Беларуси. Вып. VII. – Мн.: ГУ РНМБ, 2002. – С. 88-89.

8. Портянко А.С., Летковская Т.А., Черствой Е.Д. Экспрессия CD95 и CD95L опухолевыми клетками при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков. // Медицина на рубеже веков: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ БГМУ, в двух частях. Часть I. – Минск, 2003. – С. 69-72.

9. Портянко А.С. Иммунный ответ при раке щитовидной железы у детей. // Актуальные проблемы современной медицины 2000: Материалы международной конференции студентов и молодых ученых. – Минск, 2000. – С. 33-34.

10. Портянко А.С., Черствой Е.Д. Экспрессия Fas и FasL на клетках папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков *in vivo*. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1. – № 2. – С. 81.

11. Portyanko A.S., Cherstvoy E.D. Expression of Fas and FasL on papillary thyroid carcinoma at children and young adults *in vivo*. // Molecular basis of immune response: 6th John Humphrey advanced summer programme in immunology. – Pushchino, 2002. – P. 116-117.

12. Portyanko A. Role of Fas and FasL expression at the thyroid papillary cancer at children and young adults. // 13th European students' conference for promising biomedical scientists and future doctors. – Berlin, 2002 – P. 197.

13. Portyanko A. Immune reactions in thyroid tissue obtained from children and adulscents with PTC. // 52nd conference of medical students. / Riga Stradins University. – Riga, 2003. – P. 39.

14. Исследование экспрессии CD95 и CD95L в папиллярном раке щитовидной железы у детей: Отчет о НИР (заключит.) / БГМУ; Рук. Т.А. Летковская. - № ГР 20013093; - Мн., 2003. – 39 с.

Портянко Анна Сергеевна

Морфологические особенности иммунных реакций в щитовидной железе при папиллярном раке у детей и подростков

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, дети, подростки, иммунная реакция, иммуногистохимия, HLA-Dr, Fas, FasL, лимфоцит, макрофаг, дендритная клетка.

Объект и предмет исследования: объект – папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков; предмет – иммунная реакция в ткани щитовидной железы, ассоциированная с опухолевым процессом.

Цель исследования: определить морфологические особенности иммунной реакции в щитовидной железе при папиллярном раке у детей и подростков.

Методы исследования: световая микроскопия, иммуногистохимическое окрашивание, статистический анализ.

Полученные результаты: Впервые проведено исследование экспрессии Fas, FasL и HLA-Dr клетками папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков иммуногистохимическим методом. Определены связи между экспрессией Fas, FasL и HLA-Dr опухолевыми клетками и морфологическими особенностями опухоли. Установлены связи показателей иммунной реакции в щитовидной железе с морфологическими особенностями рака и гистологическими признаками инвазивного роста. Определена связь экспрессии HLA-Dr опухолевыми клетками с показателями иммунной реакции в опухоли. Установлены иммунологические прогностические признаки для папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, а также роль регионарных метастазов в развитии иммунной реакции в щитовидной железе. Определено значения экспрессии FasL клетками опухоли в лимфогенном метастазировании.

Область применения: патологическая анатомия, онкология, иммунология.

Парцянка Ганна Сяргееўна

Марфалагічныя асабістасці імунных рэакцый у шчытападобнай залозе пры папілярным раку ў дзяцей і падлеткаў

Ключавыя словы: папілярны рак шчытападобнай залозы, дзеці, падлеткі, імуная рэакцыя, імунагістахімія, HLA-Dr, Fas, FasL, лімфацыт, макрафаг, дэндрытная клетка.

Аб'ект і прадмет даследвання: аб'ект – папілярны рак шчытападобнай залозы ў дзяцей і падлеткаў; прадмет – імуная рэакцыя ў тканцы шчытападобнай залозы, асацыяваная з пухлінай.

Цэль даследвання: вызначыць марфалагічныя асабістасці імунных рэакцый у шчытападобнай залозе пры папілярным раку ў дзяцей і падлеткаў.

Мэтады даследвання: светавая мікраскапія, імунагістахімія, статыстычны аналіз.

Атрыманыя вынікі. Упершыню праведзена даследванне экспрэсіі Fas, FasL і HLA-Dr клеткамі папілярнага раку шчытападобнай залозы ў дзяцей і падлеткаў імунагістахімічным метадам. Вызначаны сувязі паміж экспрэсіі Fas, FasL і HLA-Dr клеткамі пухліны і яе марфалагічнымі асаблівасцямі. Устаноўлены таксама сувязі паміж паказчыкамі імуннай рэакцыі ў шчытападобнай залозе і гісталагічнымі асаблівасцямі рака і рысамі інвазіўнага росту. Паказана сувязь экспрэсіі HLA-Dr клеткамі пухліны з паказчыкамі імунай рэакцыі ў пухліне. Устаноўлены імуналагічныя прагнастычныя прызнакі для папілярнага раку шчытападобнай залозы ў дзяцей і падлеткаў, вызначана роль рэгіянарных метастазаў у развіцці імуннай рэакцыі ў шчытападобнай залозе. Вызначана значэнне экспрэсіі клеткамі пухліны FasL пры лімфагенам метастазіраванні.

Вобласць выкарыстання: паталагічная анатомія, анкалогія, імуналогія.

SUMMARY

Portyanko Anna Sergeevna

Morphological features of the immune reactions in thyroid with papillary cancer in children and adolescents.

Key words: papillary thyroid cancer, children, adolescents, immune reaction, immunohistochemistry, HLA-Dr, Fas, FasL, lymphocyte, macrophage, dendritic cell.

Objects and subject of the study: object is papillary thyroid cancer in children and adolescents, subject is the immune reaction in the thyroid tissue associated with the tumor.

Goal of the study: to determine the morphological features of the immune reaction in thyroid associated with the papillary cancer in children and adolescents.

Methods: light microscopy, immunohistochemistry, statistical analysis.

Results. The investigation of the expression of Fas, FasL и HLA-Dr on the cells of papillary thyroid cancer in children and adolescents by immunohistochemistry was performed for the first time and the relation with aggressiveness and morphological features of the tumor was established. Also the relation between the immune reaction in thyroid and morphological features of the tumor and histological indications of invasiveness was found. The relation between HLA-Dr expression on the cancer cells and immune reaction was also established. Immunological prognostic markers of papillary cancer in children and adolescents were found. The role of tumor metastases to lymph nodes in the development of the immune reaction in thyroid was revealed. Also the role of FasL expression on the cancer cells in lymphogenic metastases was shown.

Area of application: pathology, oncology, immunology.