



Ангиогенез в карциномах молочной железы неспецифического типа.

Докладчик: Мидибер К.Ю.

Авторы: К.Ю. Мидибер, М.В. Мнихович, В.Л. Загребин, Д.А. Соколов, А.Г. Эрзиева
(Москва, Волгоград, Воронеж).

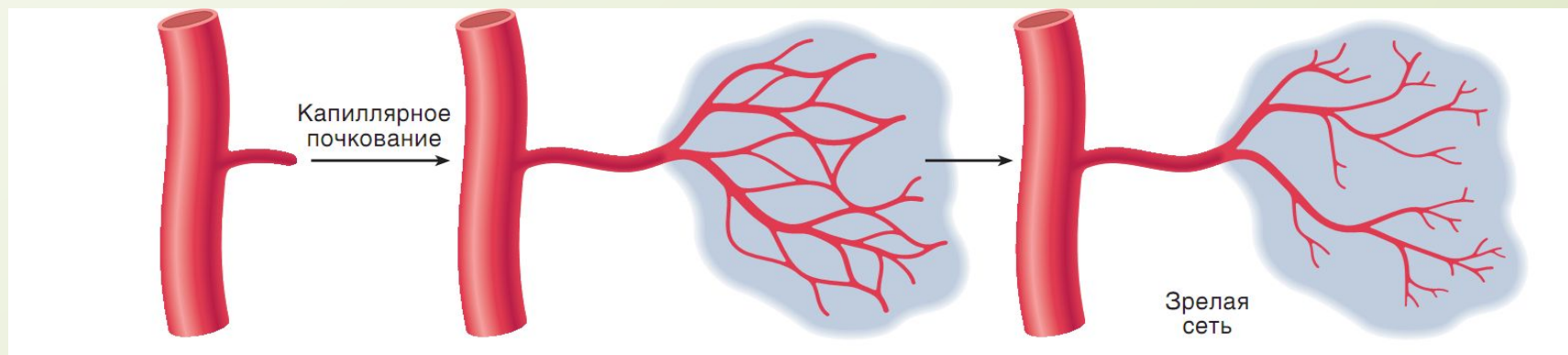
Москва-Рязань 2017



АКТУАЛЬНОСТЬ

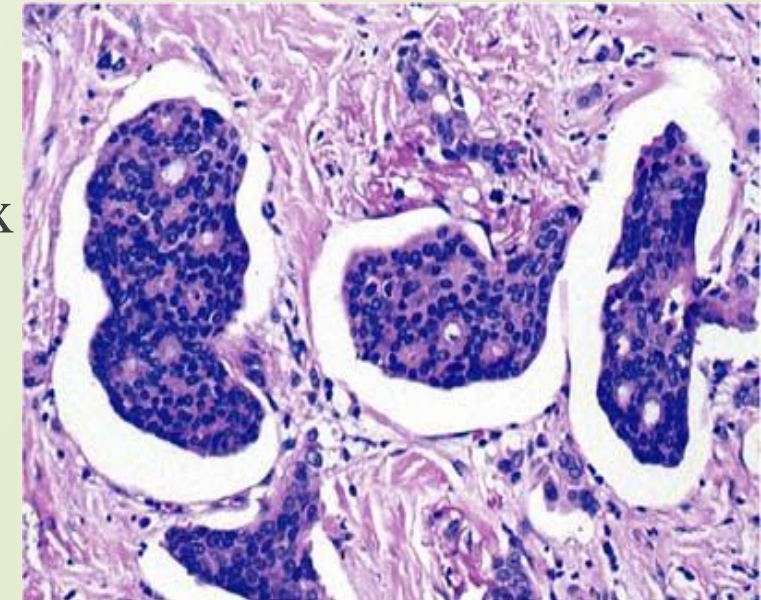
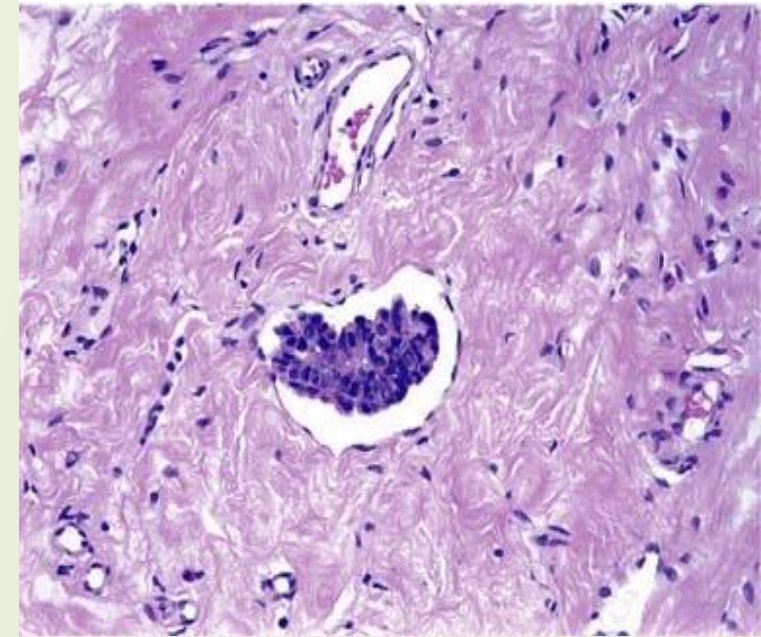
- Изучение неоангиогенеза в злокачественных опухолях является одним из перспективных направлений современной онкологии, так как только разветвленная сеть сосудов может обеспечить необходимое для роста опухоли снабжение ее клеток кислородом и питательными веществами.
- Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза, интенсивно проводившееся в последнее десятилетие, привело к обнаружению большой группы регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

- Васкулогенез – процесс образования сосудистой системы из кровяных островков (на раннем этапе развития эмбриона), которые превращаются в эндотелиальную и гемопоэтическую системы.
- В последние годы стало известно, что низкодифференцированные, агрессивные по своему биологическому поведению опухоли способны к так называемой **васкулогенной мимикрии** – образованию высокоструктурированных васкулярных каналов, ограниченных базальной мембраной, в отсутствие ЭК и фибробластов.





ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

- В различных исследованиях удалось доказать существование корреляции между плотностью микрососудов в опухоли и клиническим исходом. При раке молочной железы, как и при других опухолевых заболеваниях, избыточная экспрессия VEGF является фактором неблагоприятного прогноза.
- Было доказано, что повышенная плотность микрососудов сопровождается худшими показателями безрецидивной и общей выживаемости пациенток с раком молочной желез.

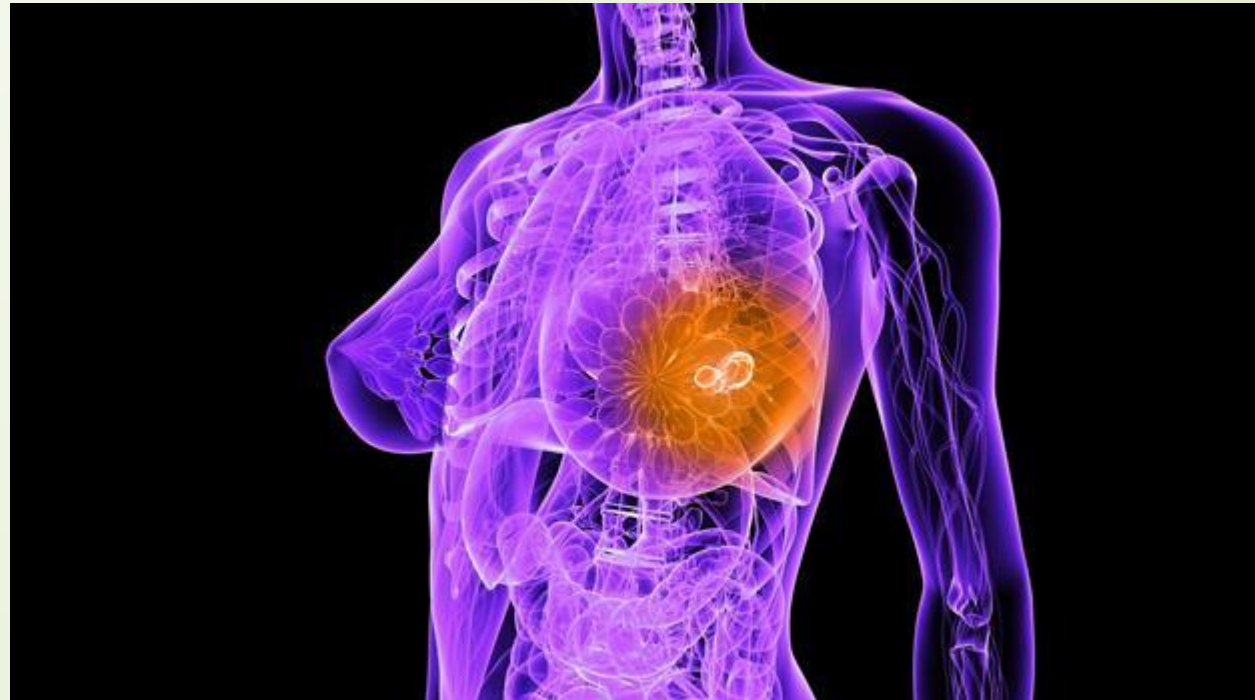


ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

- В ряде исследований была установлена связь между экспрессией VEGF при раннем раке молочной железы и длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью.
- Количественный анализ опухолевой васкуляризации указывает на то, что плотность капилляров внутри опухоли в точках наибольшей концентрации сосудов так-же может служить важным и независимым прогностическим индикатором при раке молочной железы как с поражением лимфатических узлов, так и без него.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Изучить морфологическую и провести ультраструктурную оценку ангиогенеза женщин, больных инфильтративным протоковым раком молочной железы.





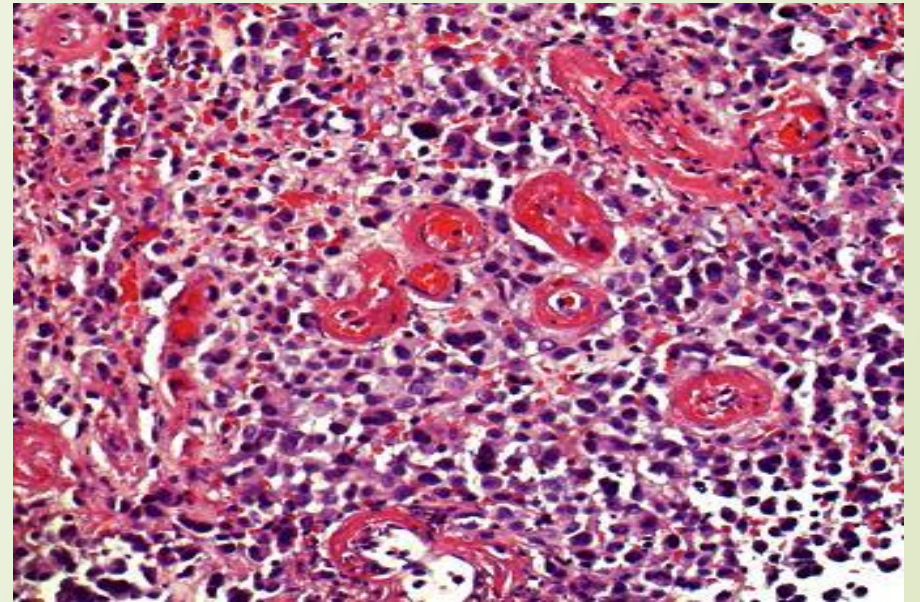
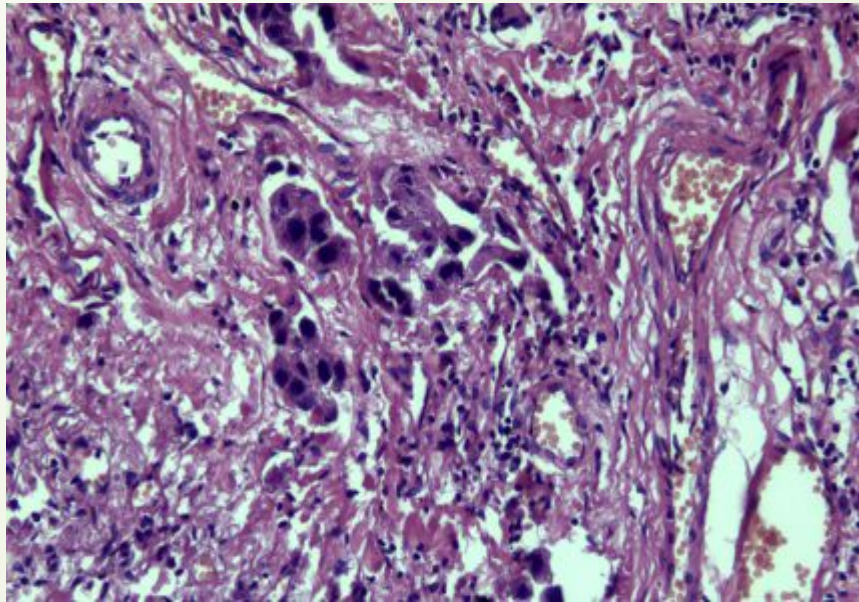
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал	Выполнен анализ операционного и биопсийного материала от 127 больных протоковым РМЖ, находившихся на лечении в медицинских учреждениях г. Москвы в период с 2009 по 2015 гг. Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст пациенток – 61 год.
Световая микроскопия	Материал для световой микроскопии фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

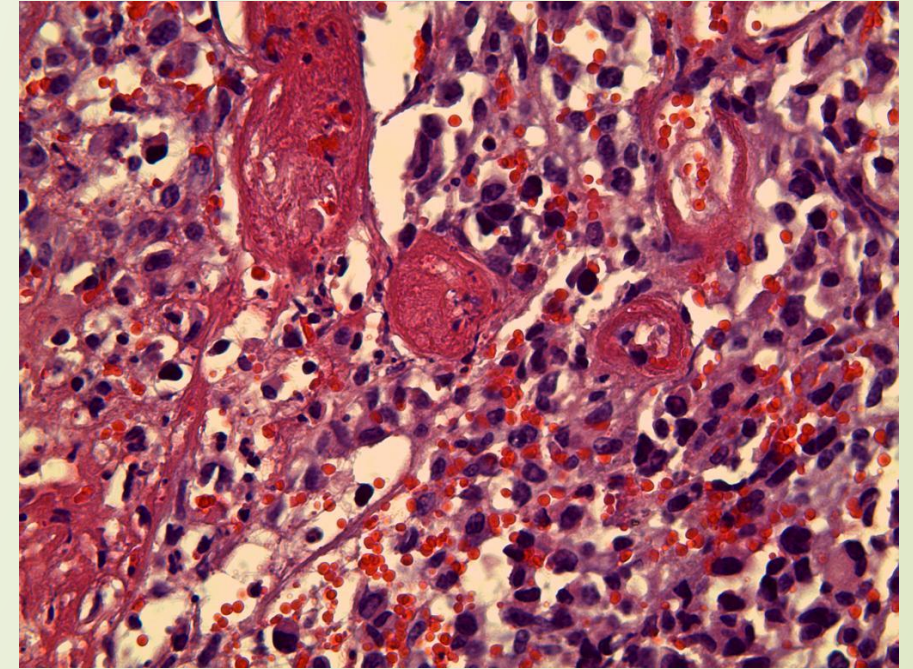
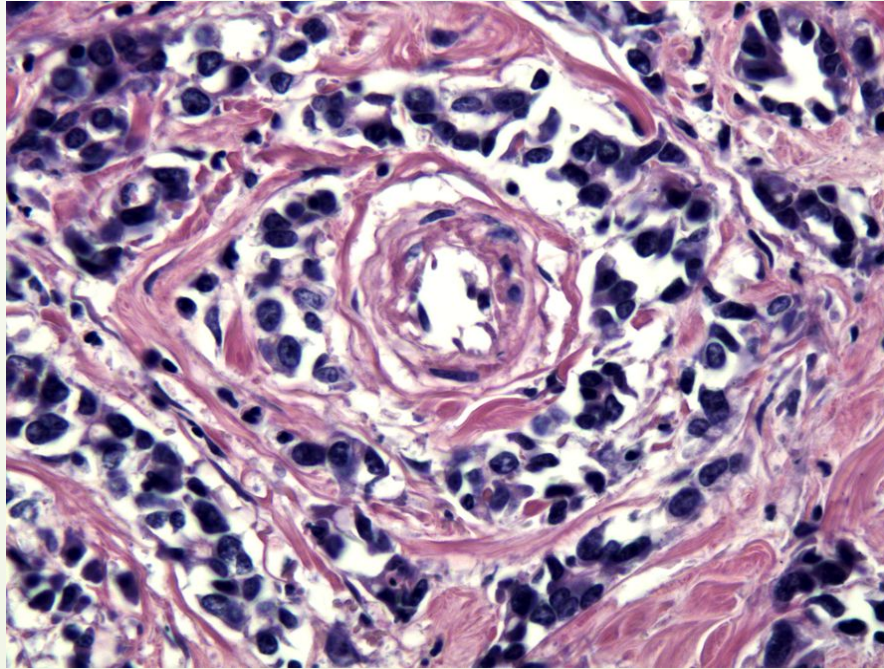
Электронная микроскопия	Материал префиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида, постфиксировали в 1%-м растворе OsO ₄ (рН 7,4), заливали в смесь аралдита и эпона. Полутонкие срезы окрашивали смесью азура 2 и фуксина. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.
Иммуногистохимическое исследование	Проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами против CD34-антигена, CD31-антигена и VEGF в соответствии с рекомендациями производителя антител.

РЕЗУЛЬТАТЫ



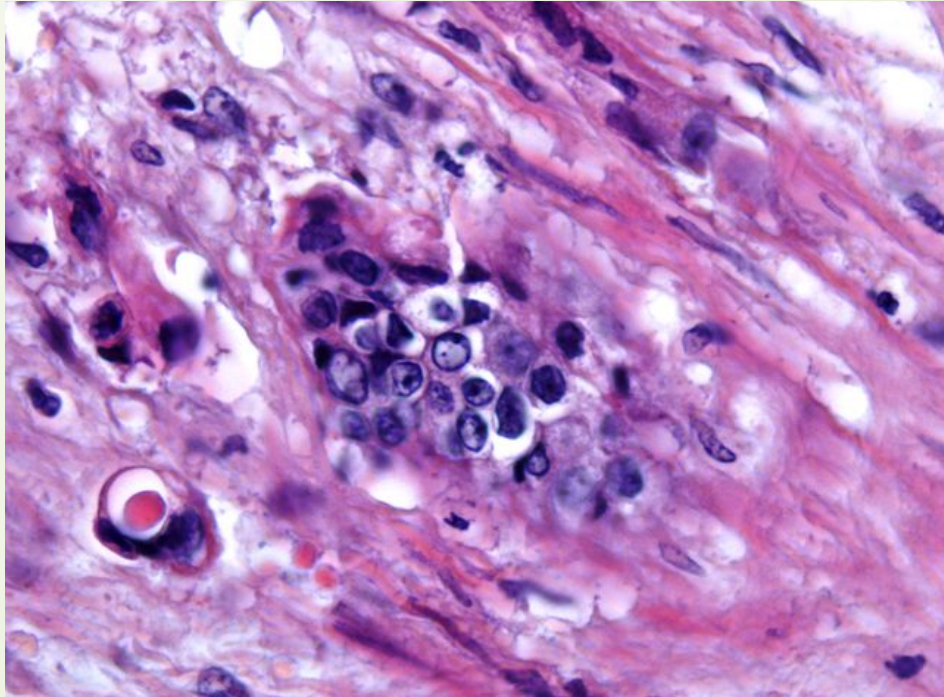
Нарушение проницаемости сосудистых стенок, плазматическим пропитыванием, иногда гиалинозом, некрозом и внутривенными кровоизлияниями.

РЕЗУЛЬТАТЫ



В сосудах среднего калибра при инвазивной карциноме молочной железы наблюдались отек, разволокнение, утолщение и гомогенизация сосудистой стенки заканчивающиеся гиалинозом и склерозом

РЕЗУЛЬТАТЫ



Отмечалось так же фибриноидное набухание и фибриноидный некроз, очаговый или захватывающий всю стенку, сужение и иногда полная облитерация просвета

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сосуды

```
graph TD; A[Сосуды] --> B[Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией).]; A --> C[Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм.]; A --> D[Атипичные Дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более которые имели неправильную форму и выраженную атипию выстилающих эндотелиальных клеток.];
```

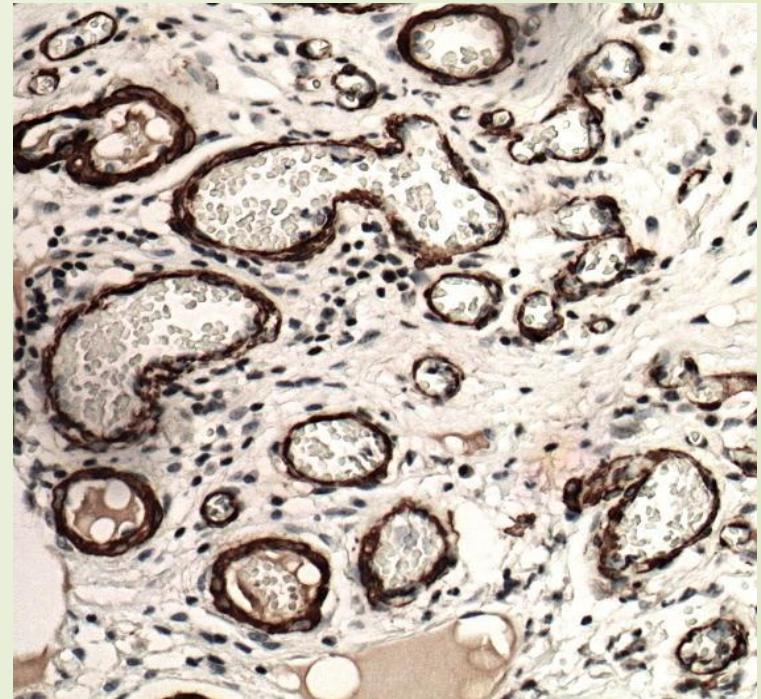
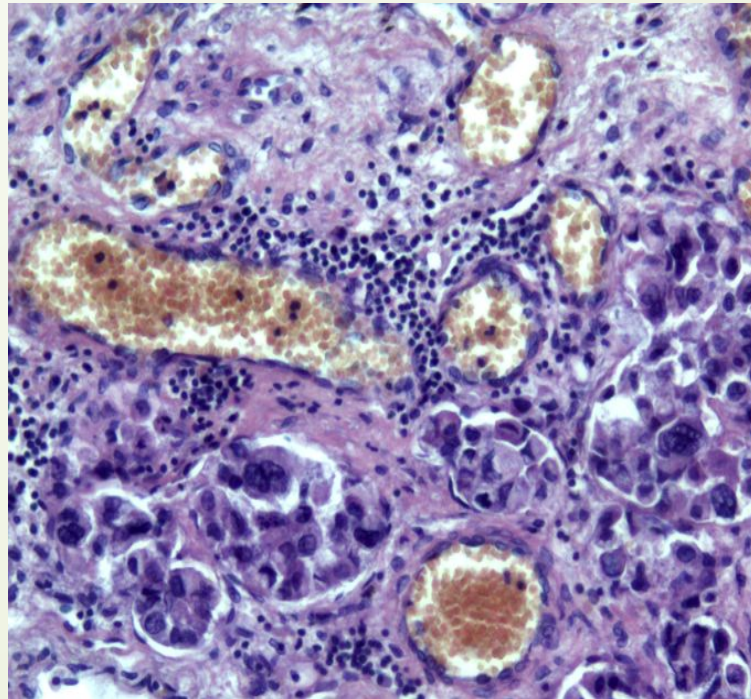
Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией).

Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм.

Атипичные Дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более которые имели неправильную форму и выраженную атипию выстилающих эндотелиальных клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

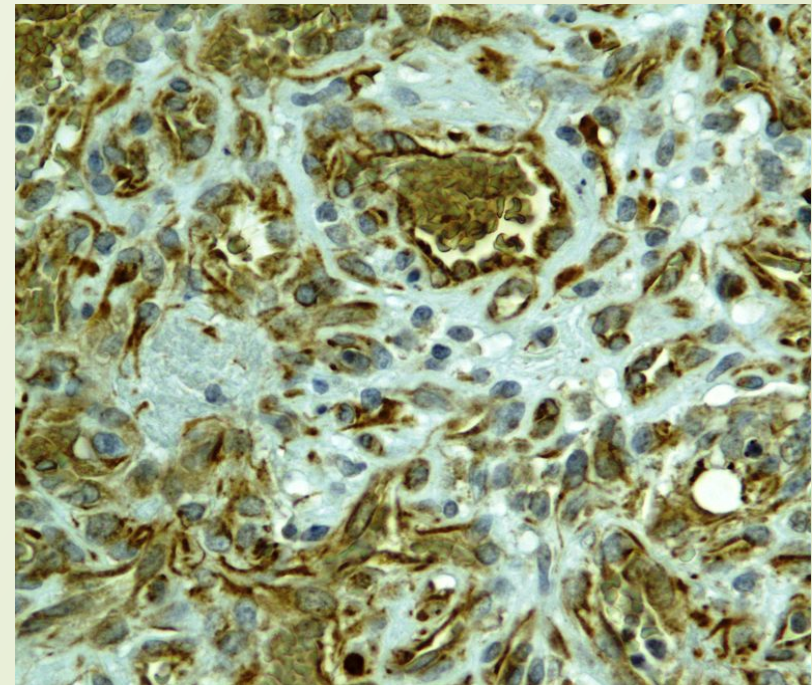
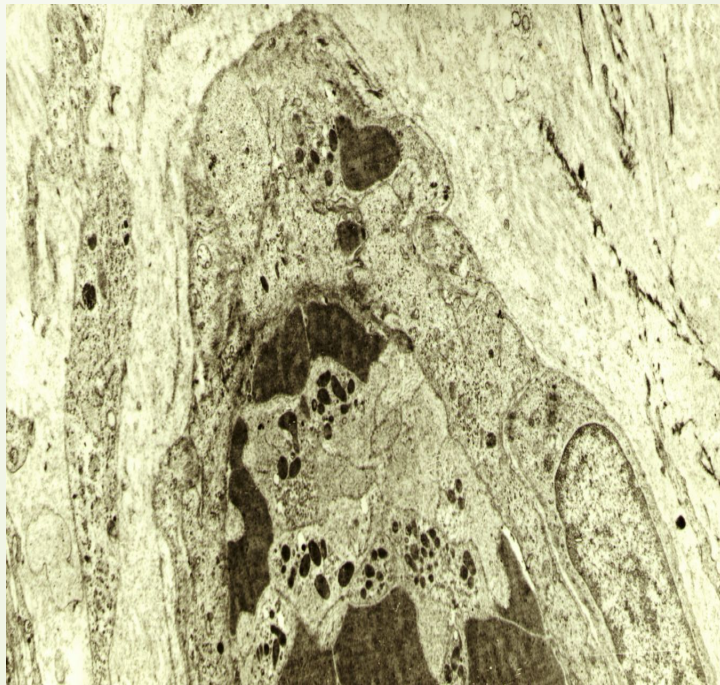
Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией).



МАРКЕР CD34

РЕЗУЛЬТАТЫ

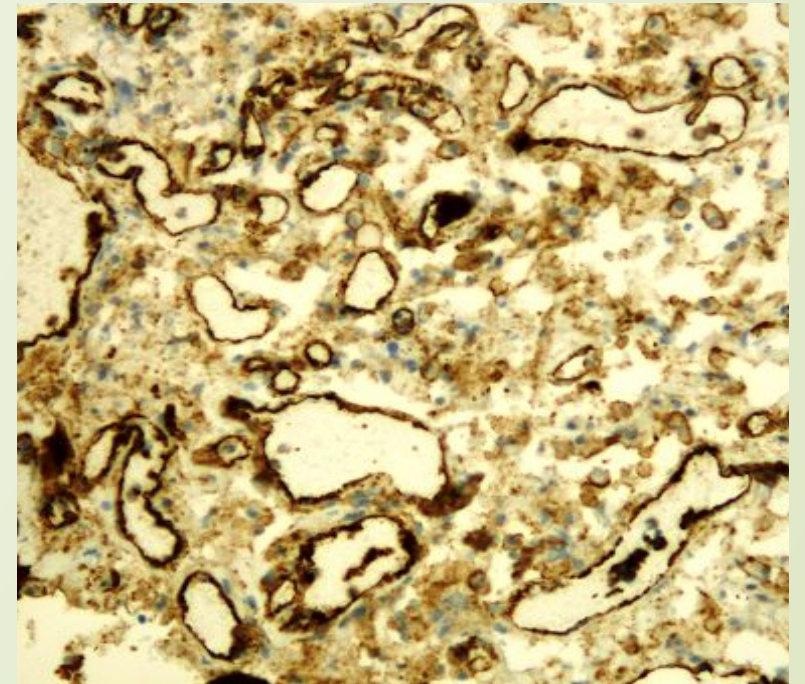
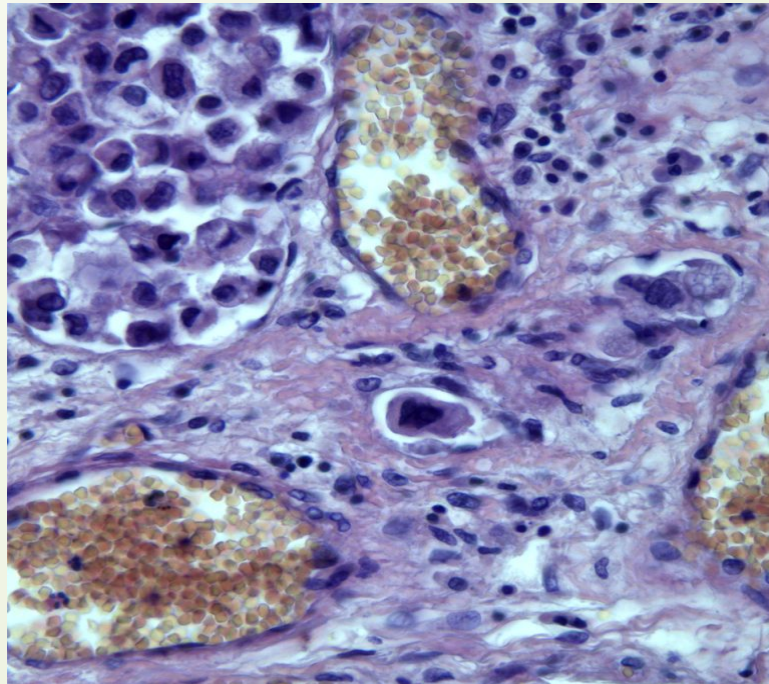
Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией).



Выраженная экспрессия
VEGF

РЕЗУЛЬТАТЫ

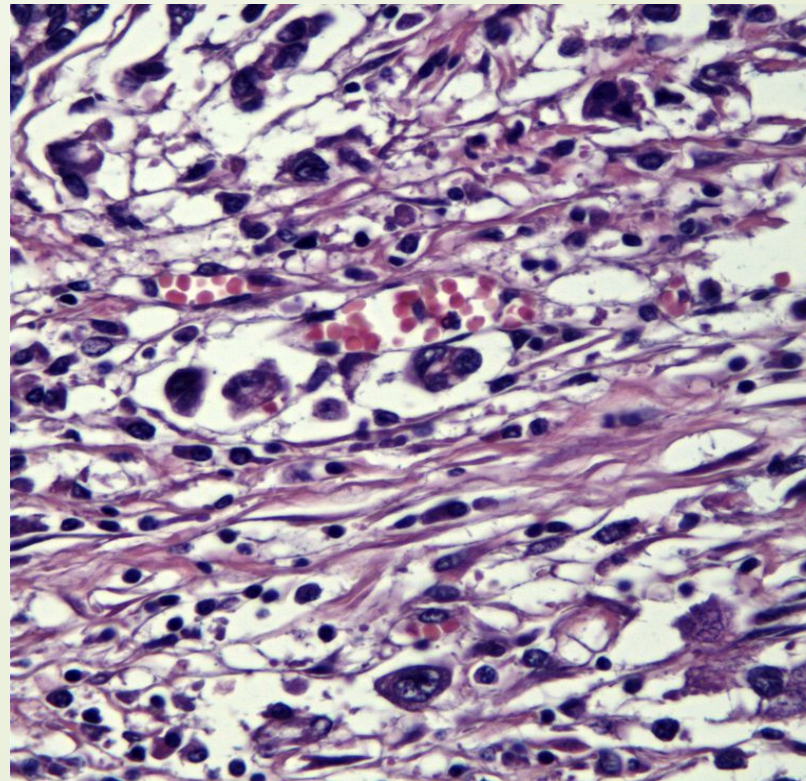
Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм



МАРКЕР CD34

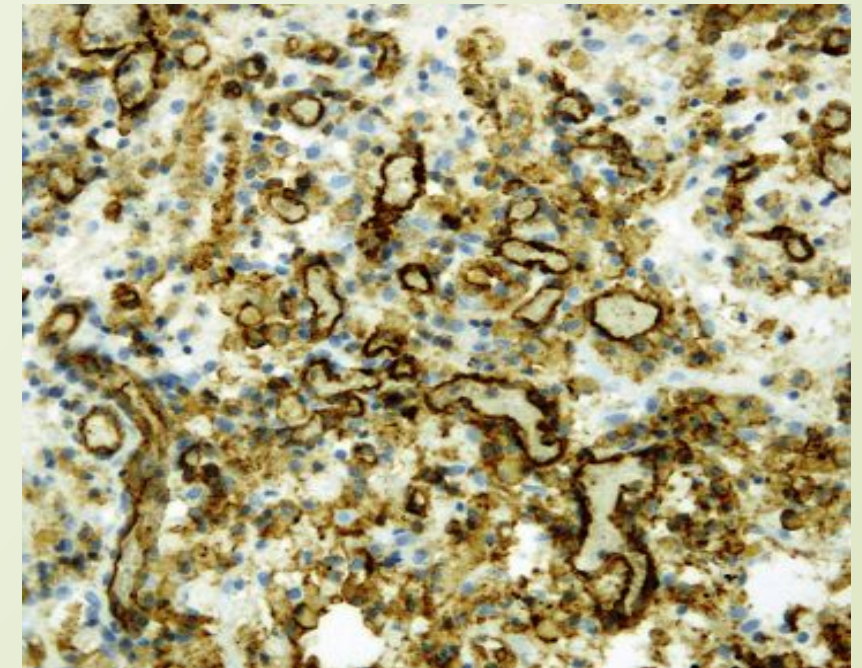
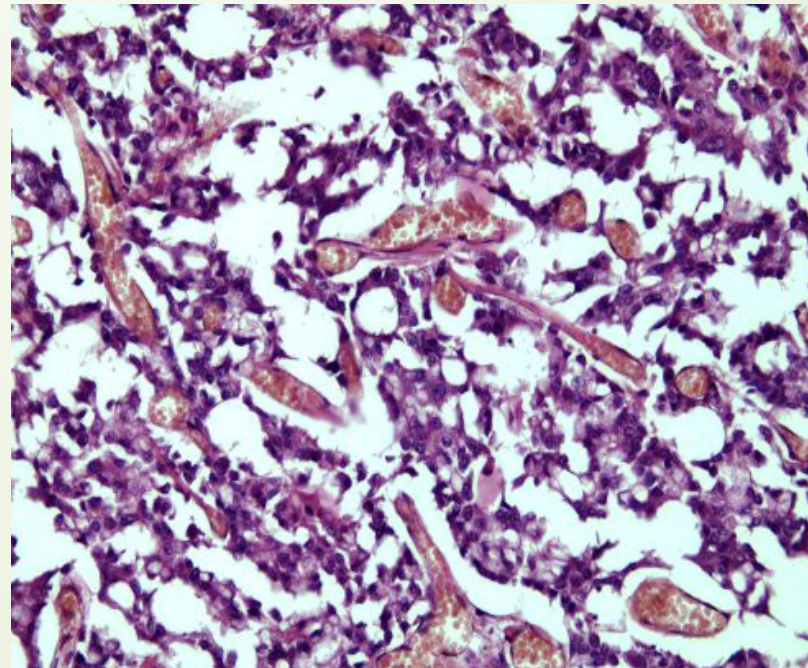
РЕЗУЛЬТАТЫ

Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм



РЕЗУЛЬТАТЫ

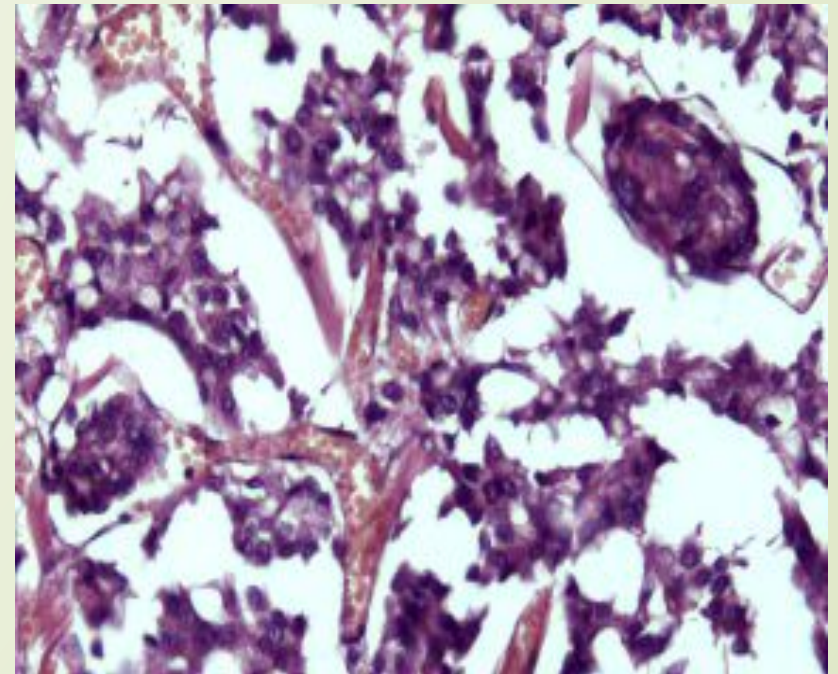
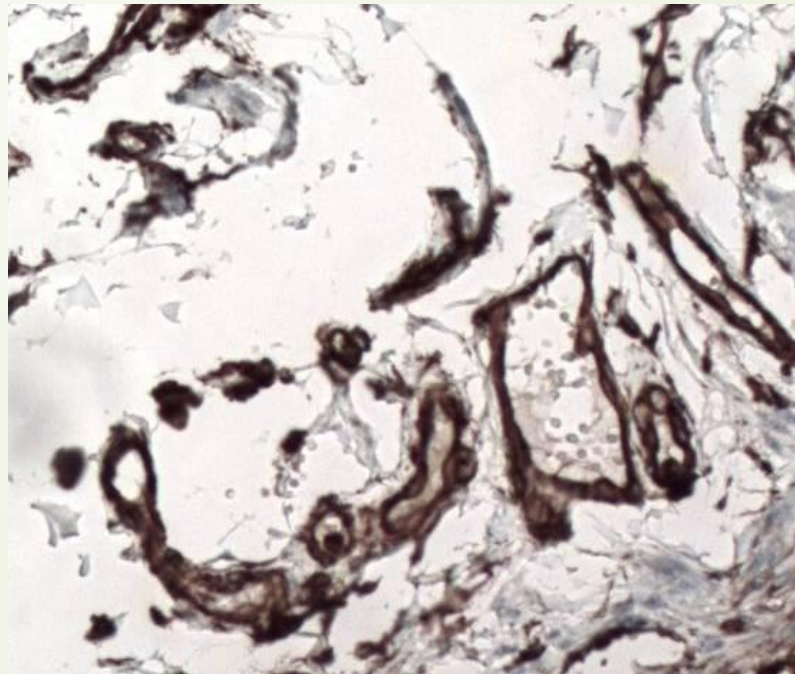
Атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более, которые имели неправильную форму и выраженную атипичию выстилающих эндотелиальных клеток.



МАРКЕР CD34

РЕЗУЛЬТАТЫ

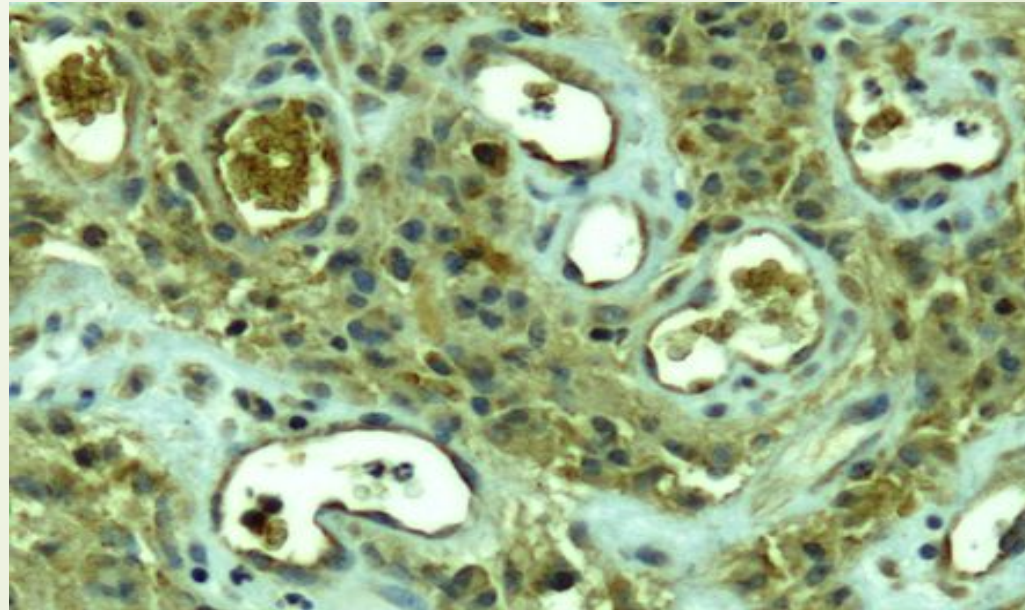
Атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более.



Выраженная экспрессия
VEGF

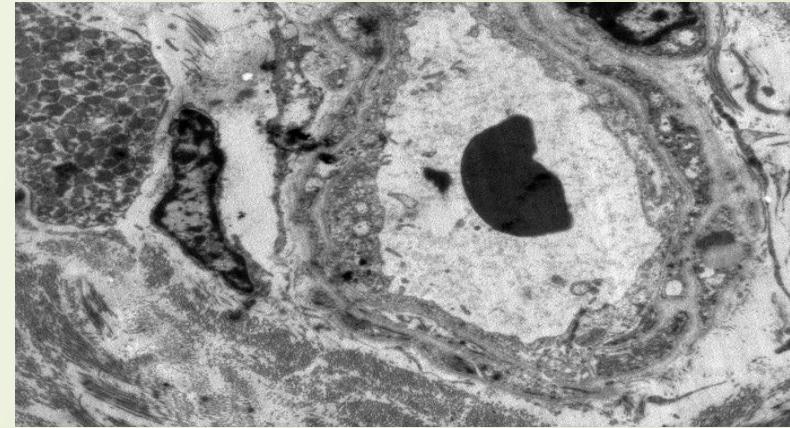
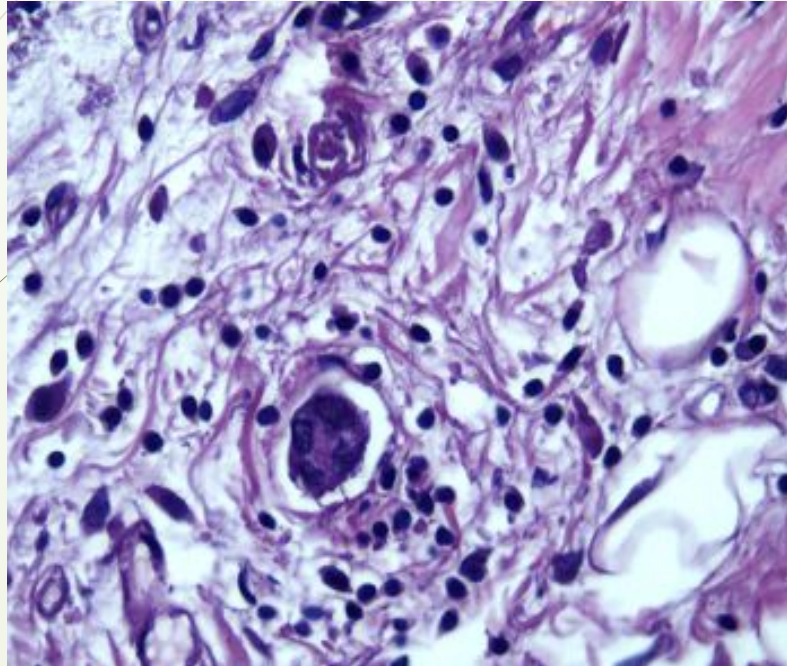
РЕЗУЛЬТАТЫ

Атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более.



Отрицательная экспрессия
CD31

РЕЗУЛЬТАТЫ

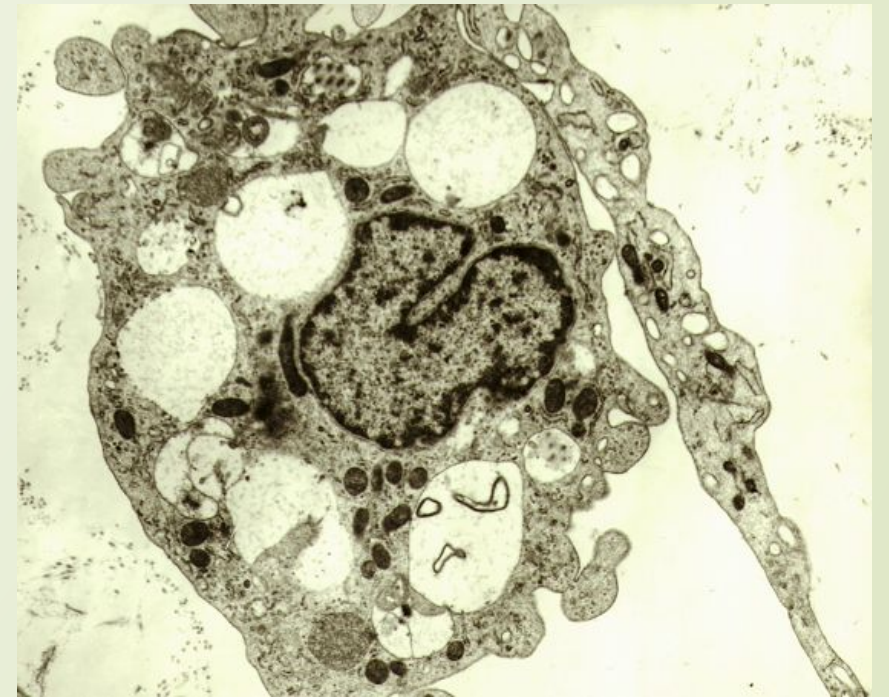
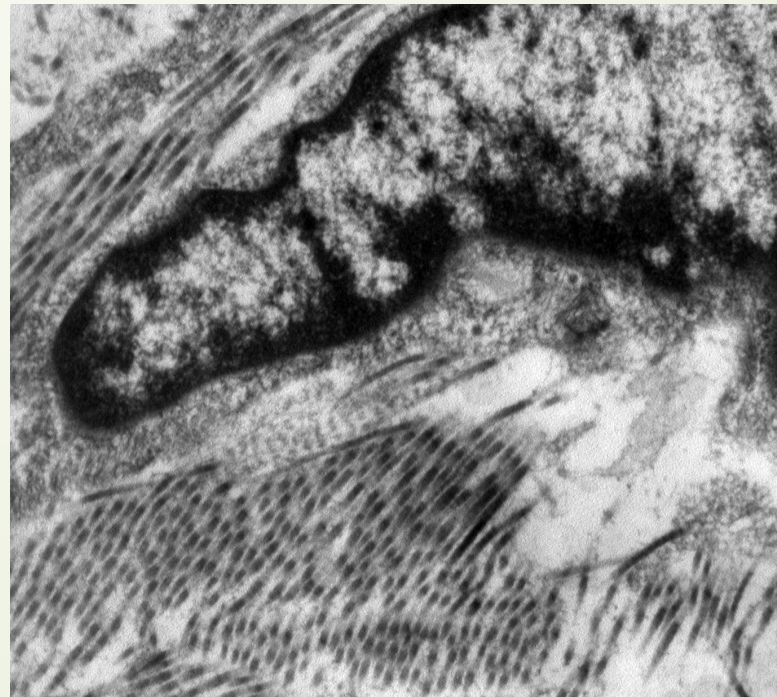


Периваскулярная ткань

напоминала соединительную ткань, содержащую рыхлые коллагеновые волокна с фрагментами растущих сосудов, участками некроза и клетками, которые можно расценить как фибробласты и макрофаги.

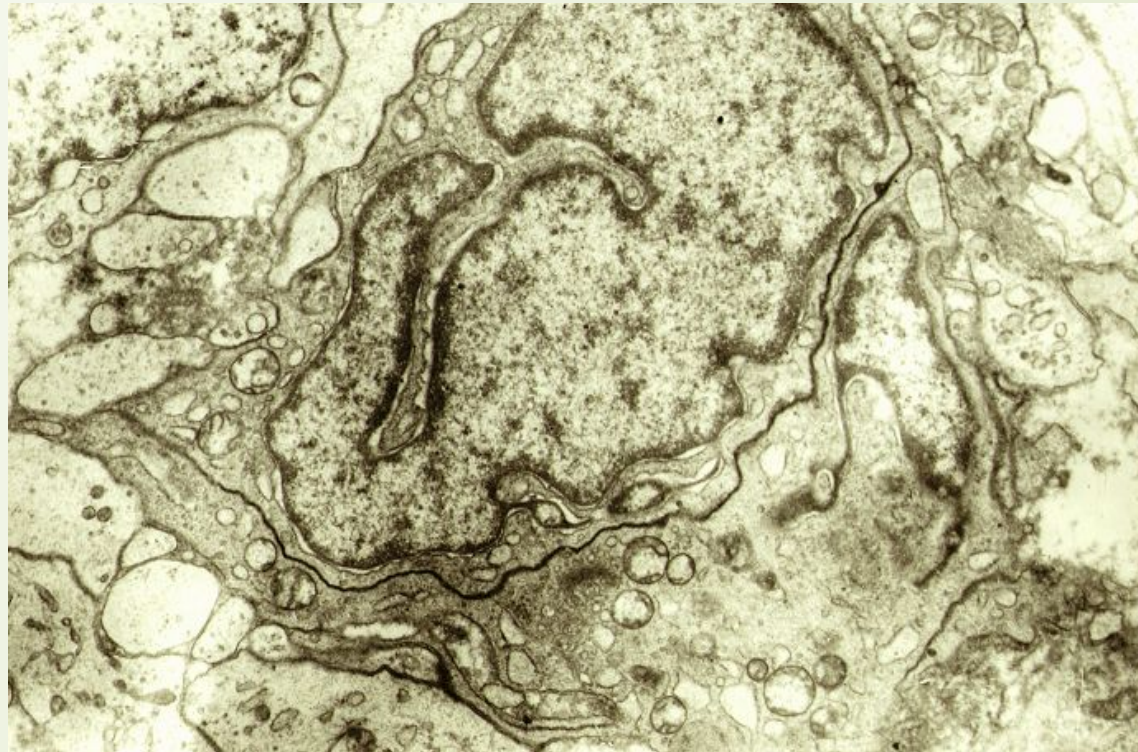
РЕЗУЛЬТАТЫ

Периваскулярная ткань



РЕЗУЛЬТАТЫ

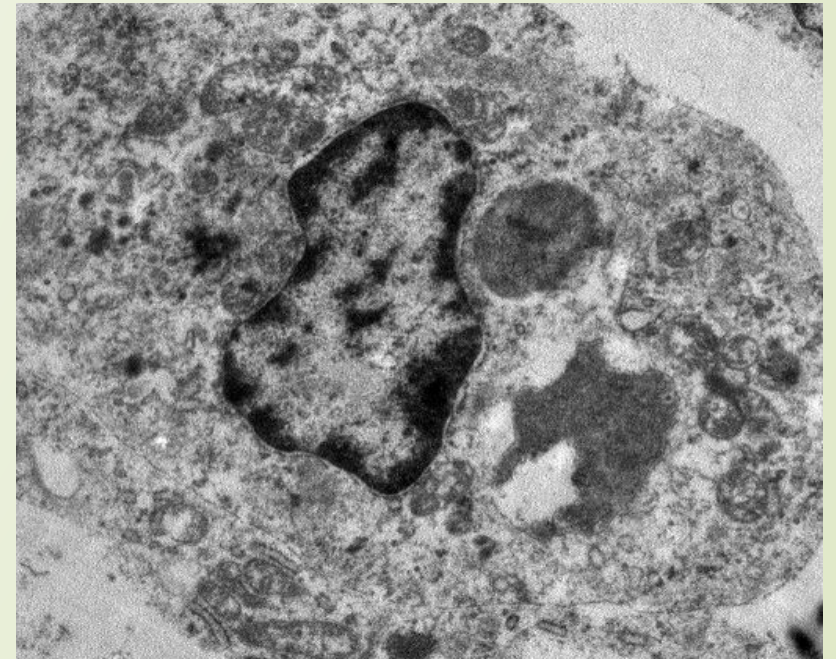
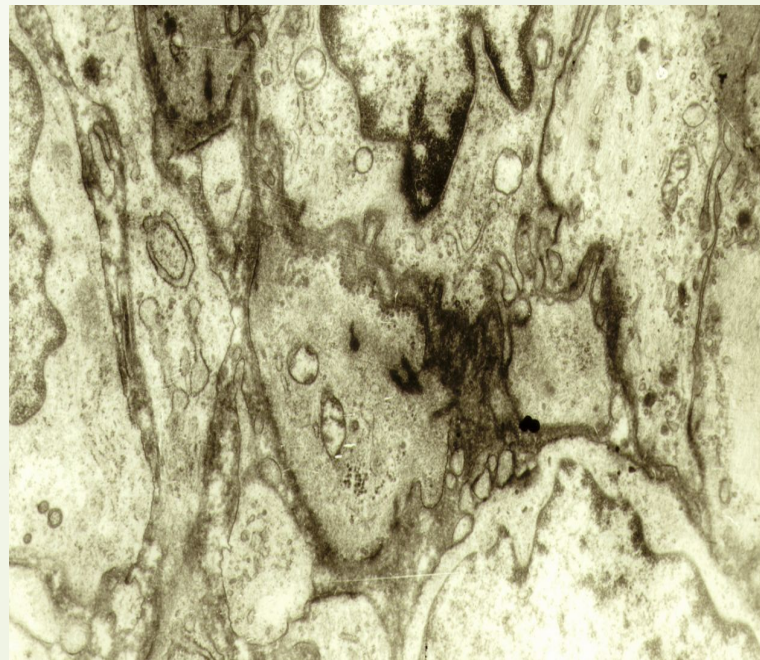
Эпителиальный компонент



Эндотелиальный пласт имеет расположение по типу нагромождения друг на друга. Большое активное ядро и сочетание с развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом, с немногочисленными свободными полисомами, характерные признаки для секретирующих клеток

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование интратуморальных сосудов при РМЖ



Клетки в опухолевом материале нарабатывают компоненты экстрацеллюлярного матрикса, о чем свидетельствует наличие хлопьевидного материала вокруг клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ



В исследованном материале интратуморальных сосудов при РМЖ, обращает на себя внимание отсутствие перicyтов. Опухолевые клетки контактируют с эндотелиальными по средствам отростков последних, опухолевые клетки располагались близко к эндотелию, который был окружен электронноплотным материалом. Так же отсутствует оформленная базальная пластинка.



ВЫВОДЫ

- Фундаментальная и клиническая значимость маркеров, регулирующих ангиогенез в физиологических и патологических процессах в клетке, продолжает интенсивно изучаться.
- Максимально точное знание роли, которую играют активаторы и ингибиторы этого процесса на разных этапах бластомогенеза РМЖ, дает ключ к открытию новых диагностических маркеров, мишеней направленной терапии, разработке патогенетических методов лечения и прогностических факторов при РМЖ.



ВЫВОДЫ



- Нами выявлены, наряду с обычными сосудами капиллярного типа с их структурной организацией, дилатированные капилляры перитуморальной стромы и атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы.



ВЫВОДЫ



- Ультраструктурные изменения (отсутствие перицитов и оформленной базальной мембраны) четко указывают на наличие микрососудистой мимикрии в опухоли, в несовершенный ангиогенез, сопровождающийся появлением опухолевых гнезд без эндотелиальной выстилки, демонстрирует наличие ретакционных щелей.
- При ИГХ исследовании показана выраженная экспрессия CD34 и отрицательная экспрессия CD31 в опухолевых сосудах. Повышение плотности микрососудов и выраженная экспрессия VEGF.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !!!

