



**XII Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная
медицинская конференция студентов и молодых ученых**
International Pirogov scientific medical conference
for students and young scientists

Секция: "Онкология, диагностика и терапия онкологических заболеваний"
Section: "Oncology, Diagnosis and Treatment of Cancer"

**Тема работы: Морфо- и
ультраструктурная оценка ангиогенеза
при раке молочной железы.**

Название учебного заведения, город: МГМСУ им. А.И.Евдокимова
г. Москва

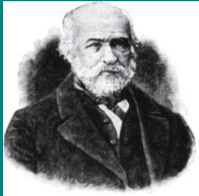
Автор работы: Мидибер Константин Юрьевич

Горина Анна Анатольевна

Галлямова Анастасия Ринатовна

Печникова Валентина Викторовна

Научный руководитель: Мнихович М.В., к. м. н., доцент, доцент
кафедры патологической анатомии и клинической
патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий
научный сотрудник Центральной патологоанатомической
лаборатории ФГБНУ НИИ морфологии человека



АКТУАЛЬНОСТЬ

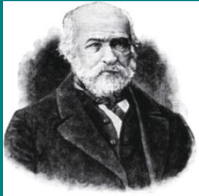
- Представления о роли ангиогенеза (неоангиогенеза) в прогрессии опухолей и развитии метастазов заложены трудами J. Folkman еще в 60-70-е годы прошлого века. Сейчас неоангиогенез в опухолях общепризнан как одна из наиболее значимых стадий опухолевой прогрессии, а усилия фармакотерапии направлены на совершенствование препаратов—блокаторов роста сосудистого эндотелия.



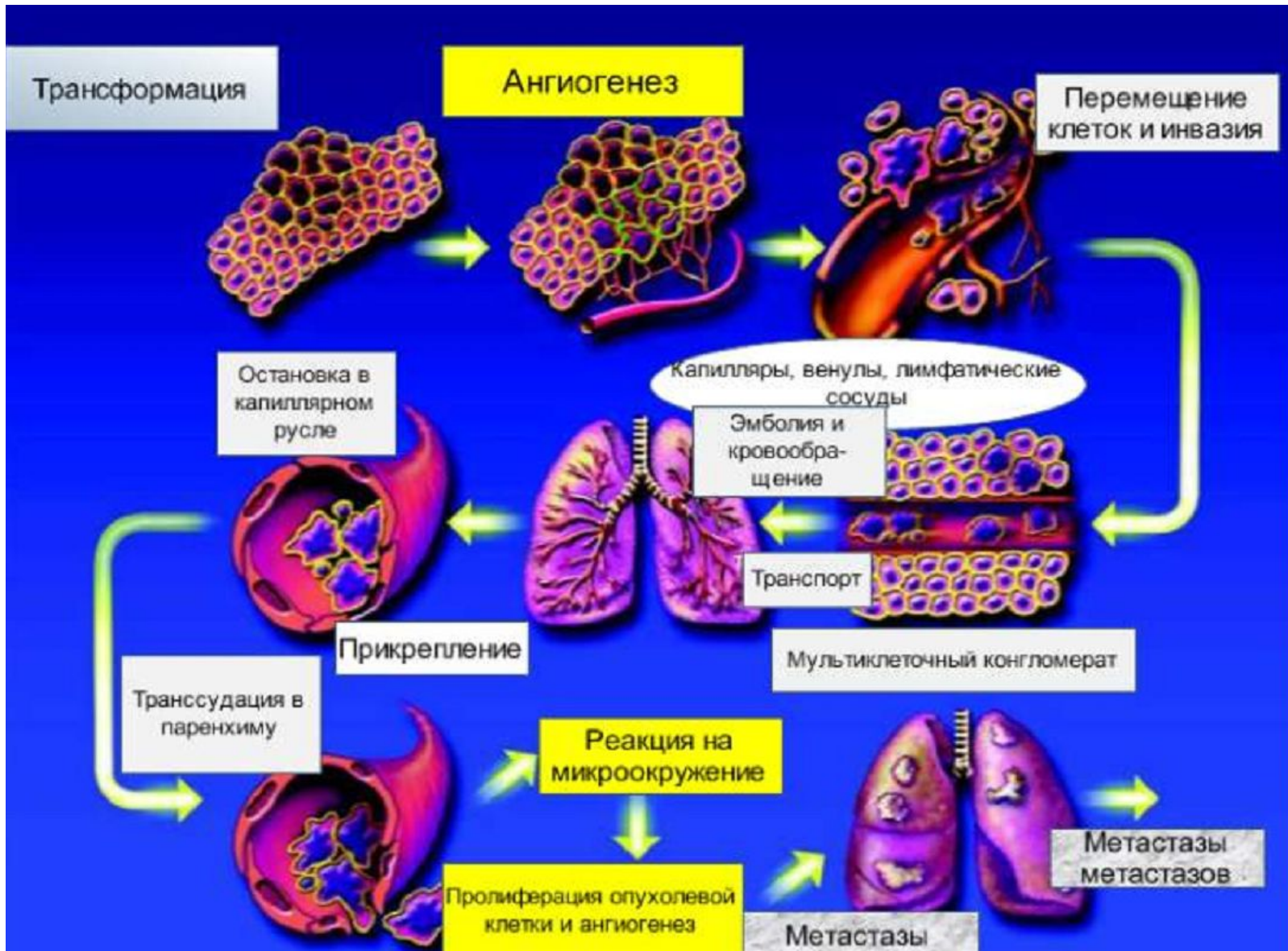


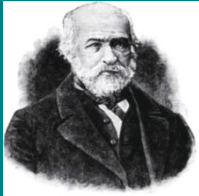
АКТУАЛЬНОСТЬ

- Неоангиогенез – сложный и тонко регулируемый процесс образования новых сосудов, связан с активацией 82 генов, необходим для роста опухоли и развития метастазов. Последовательность событий, приводящая к васкуляризации новообразований, может быть отражением этапов физиологического ангиогенеза при заживлении ран и циклическом росте сосудов в органах женской репродуктивной системы, включая развитие РМЖ.



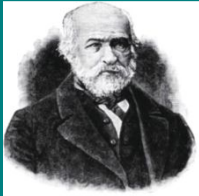
АКТУАЛЬНОСТЬ



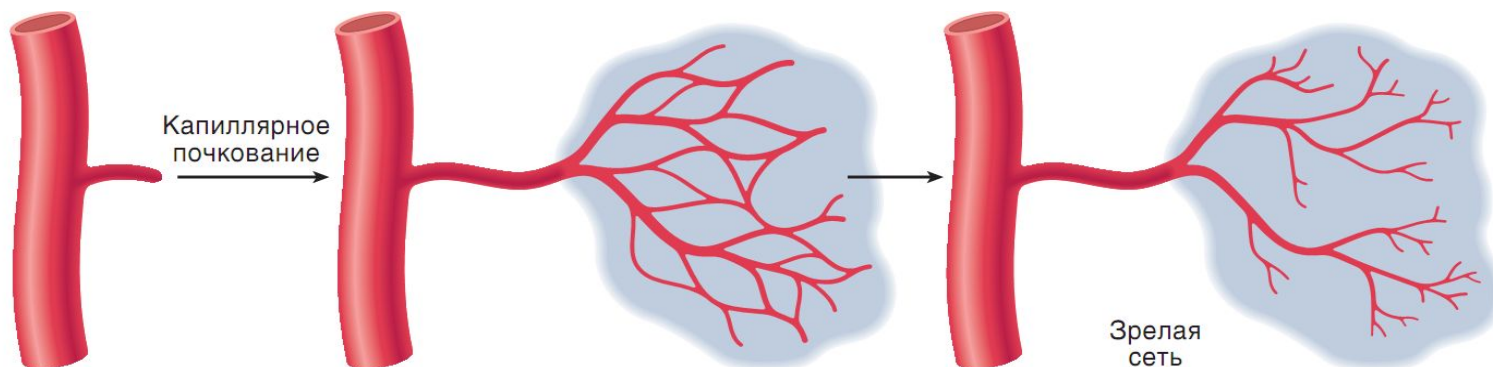


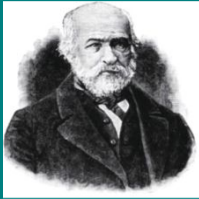
АКТУАЛЬНОСТЬ

- 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.



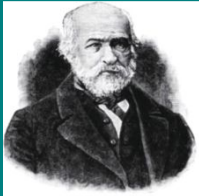
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ



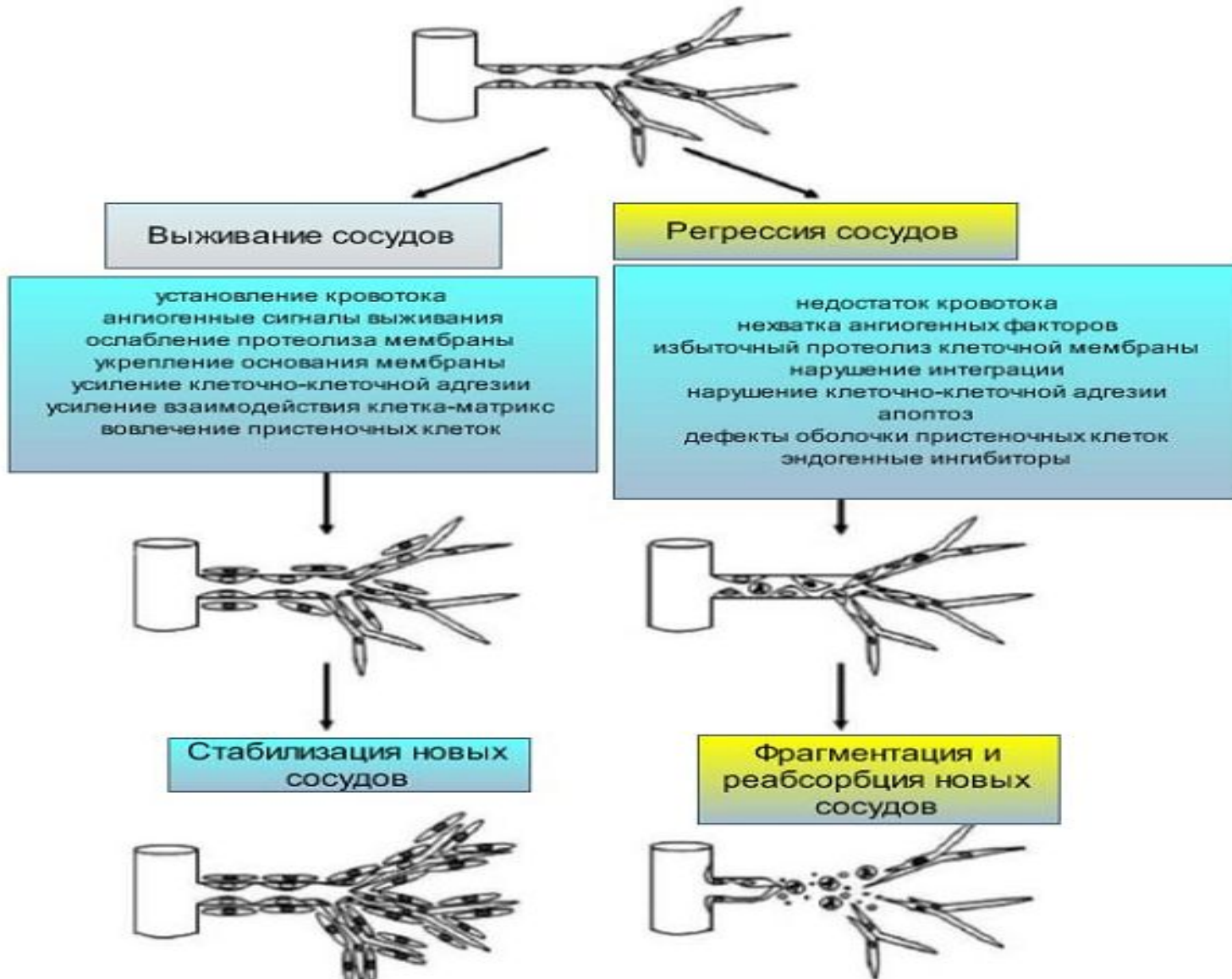


ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

- 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





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.



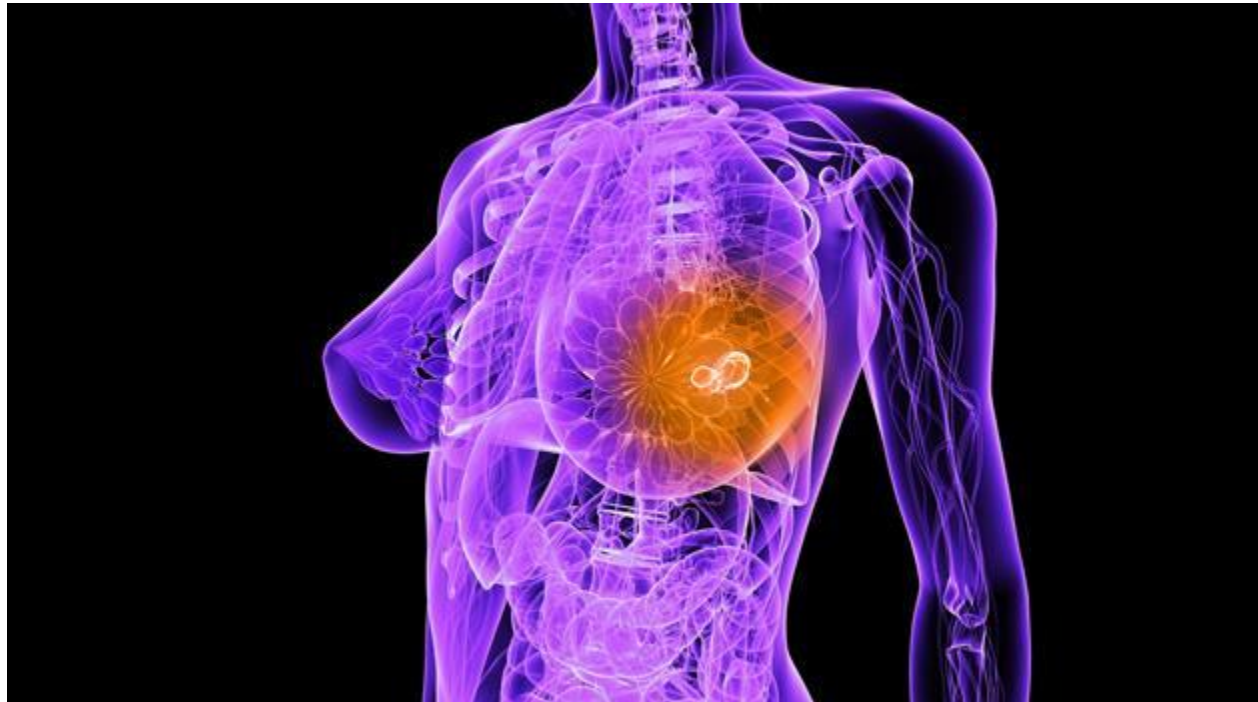
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

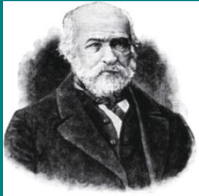
- В ряде исследований была установлена связь между экспрессией VEGF при раннем раке молочной железы и длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью.
- Количественный анализ опухолевой васкуляризации указывает на то, что плотность капилляров внутри опухоли в точках наибольшей концентрации 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.





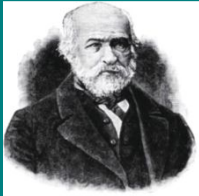
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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.

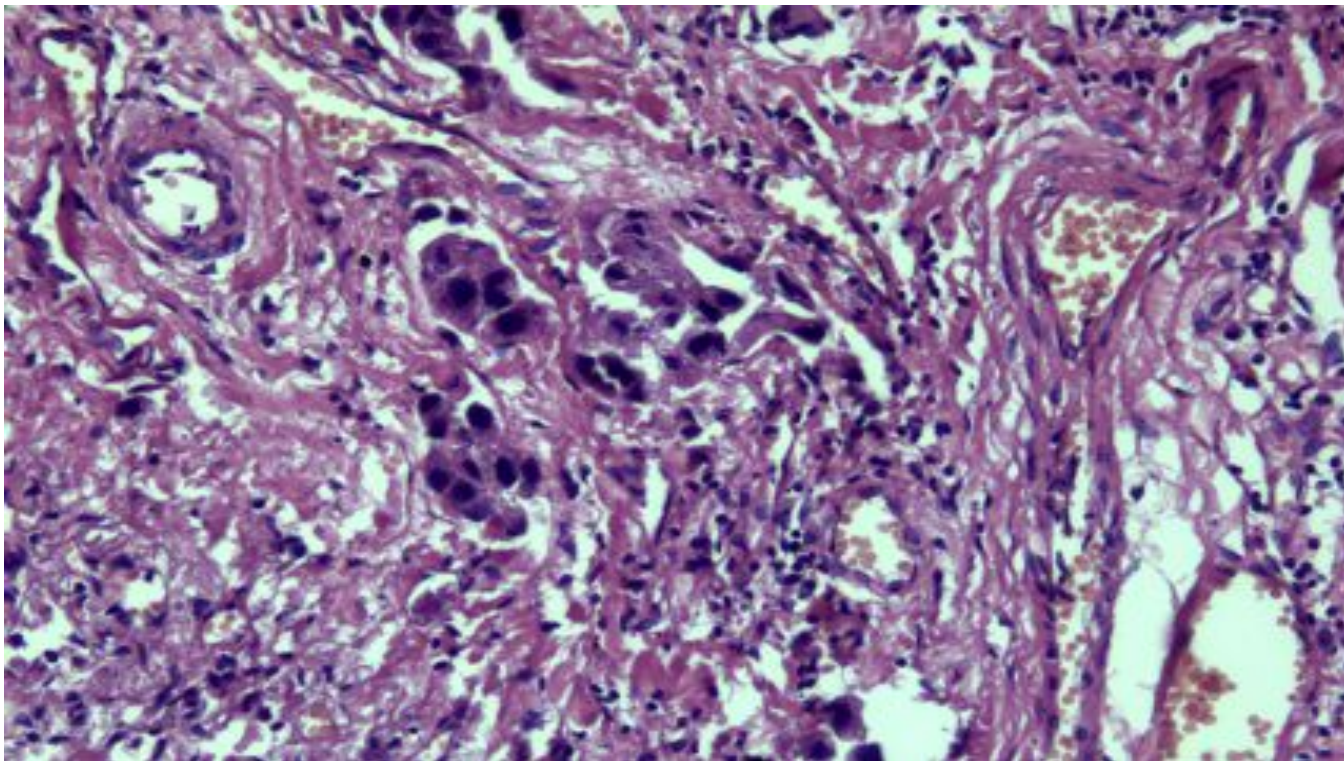


МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

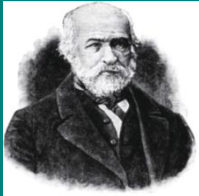
<p>Электронная микроскопия</p>	<p>Материал префиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида, постфиксировали в 1%-м растворе OsO₄ (pH 7,4), заливали в смесь аралдита и эпона. Полутонкие срезы окрашивали смесью азура 2 и фуксина. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.</p>
<p>Иммуногистохимическое исследование</p>	<p>Проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами против CD34-антигена, CD31-антигена и VEGF в соответствии с рекомендациями производителя антител.</p>



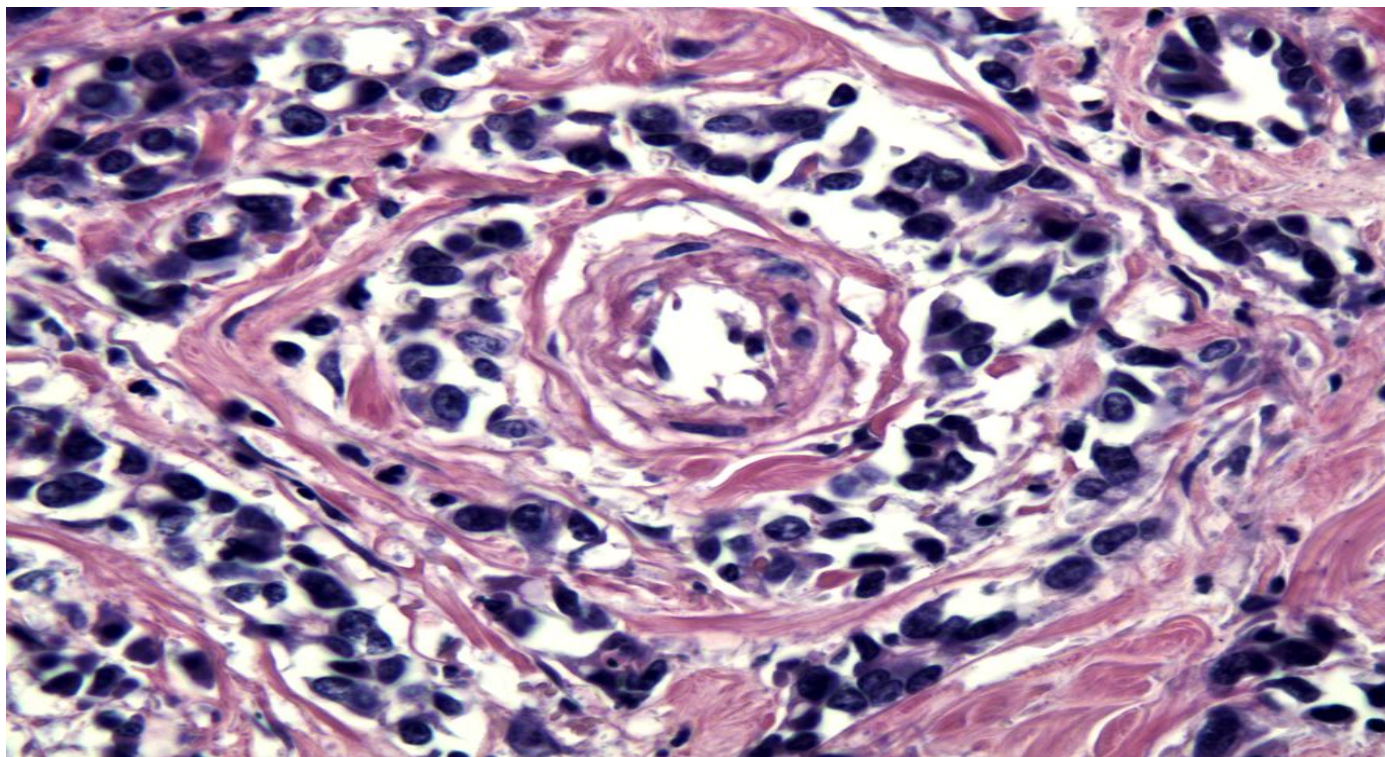
РЕЗУЛЬТАТЫ



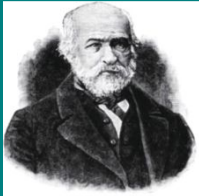
Нарушение проницаемости сосудистых стенок, плазматическим пропитыванием, иногда гиалинозом, некрозом и внутривенными кровоизлияниями



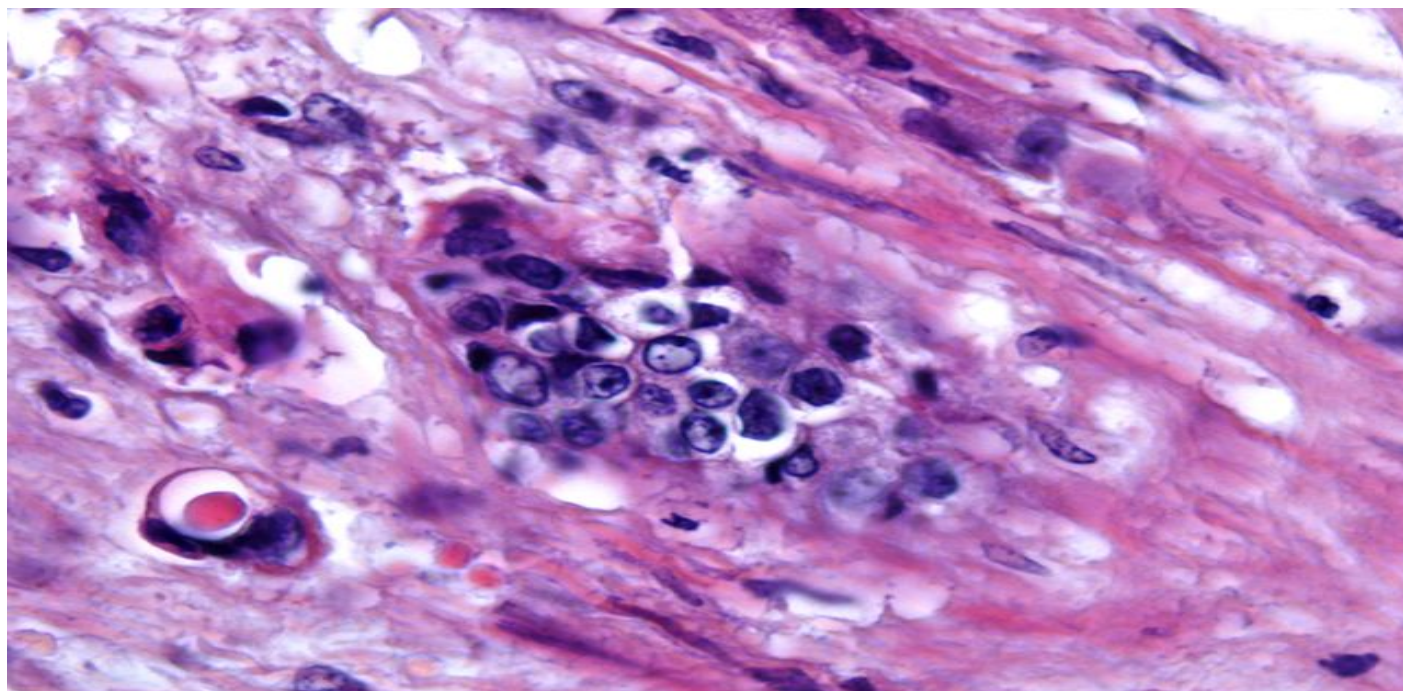
РЕЗУЛЬТАТЫ



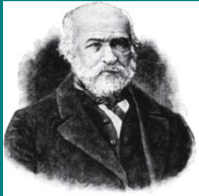
В сосудах среднего калибра при инвазивной карциноме молочной железы наблюдались отек, разволокнение, утолщение и гомогенизация сосудистой стенки заканчивающиеся гиалинозом и склерозом



РЕЗУЛЬТАТЫ



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



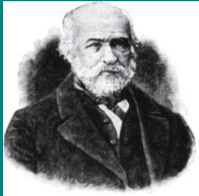
РЕЗУЛЬТАТЫ

Сосуды

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

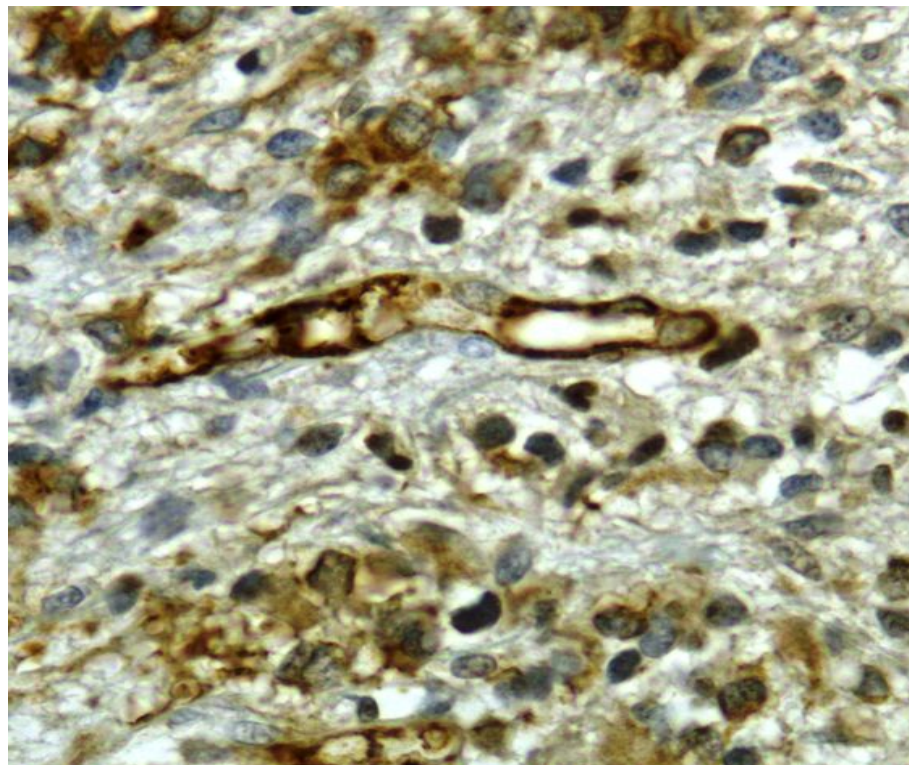
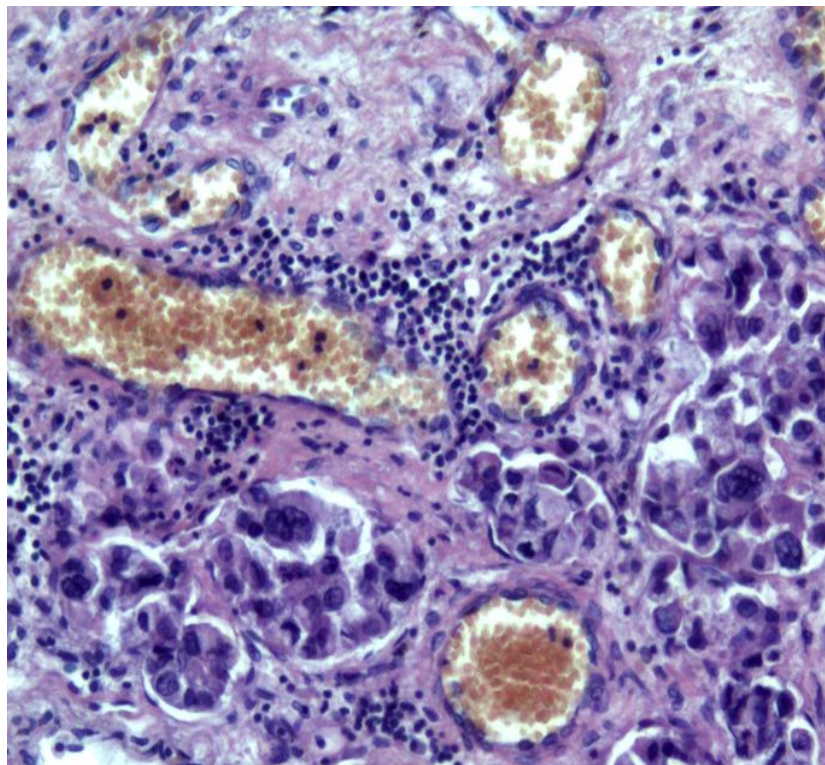
Дилятированные
капилляры
перитуморальной
стромы - сосуды
диаметром более 40 мкм.

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

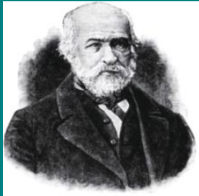


РЕЗУЛЬТАТЫ

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

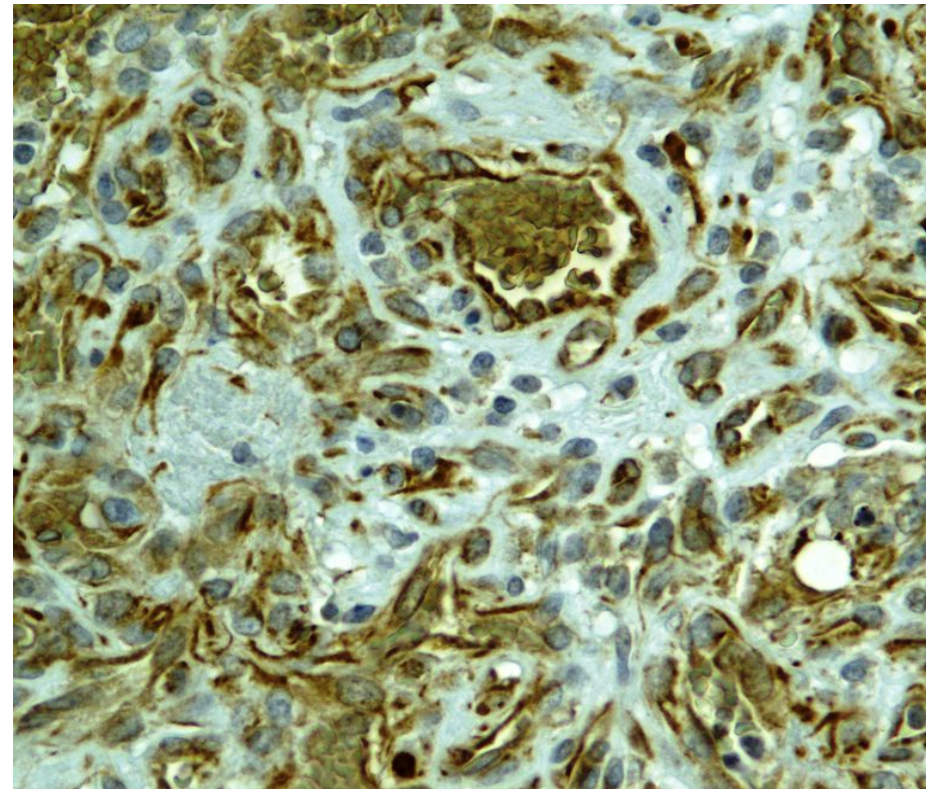
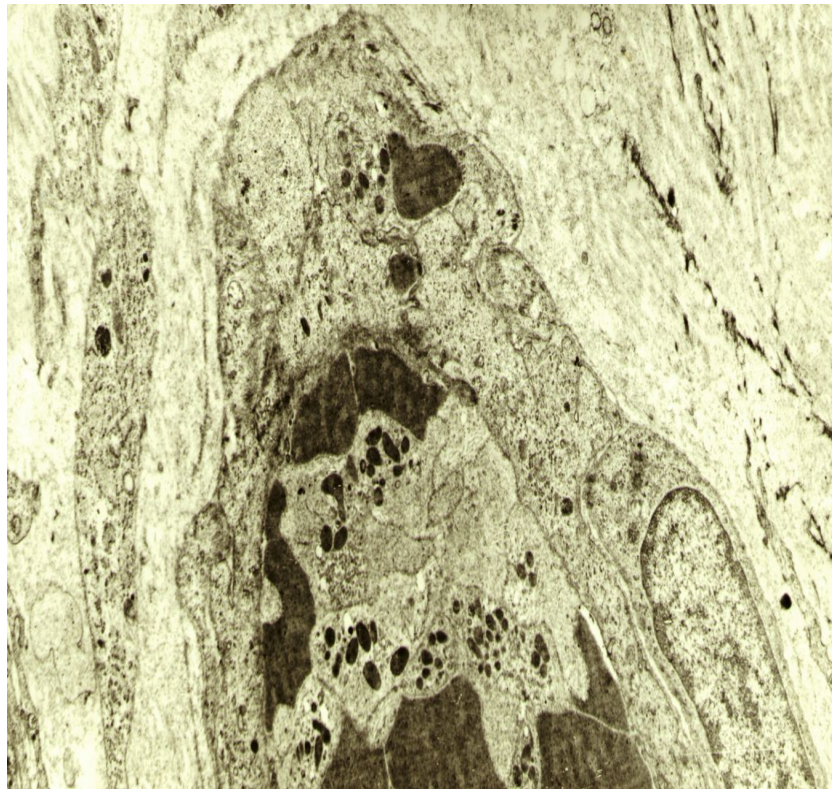


МАРКЕР CD34

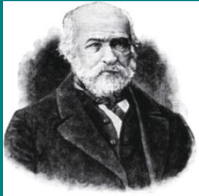


РЕЗУЛЬТАТЫ

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

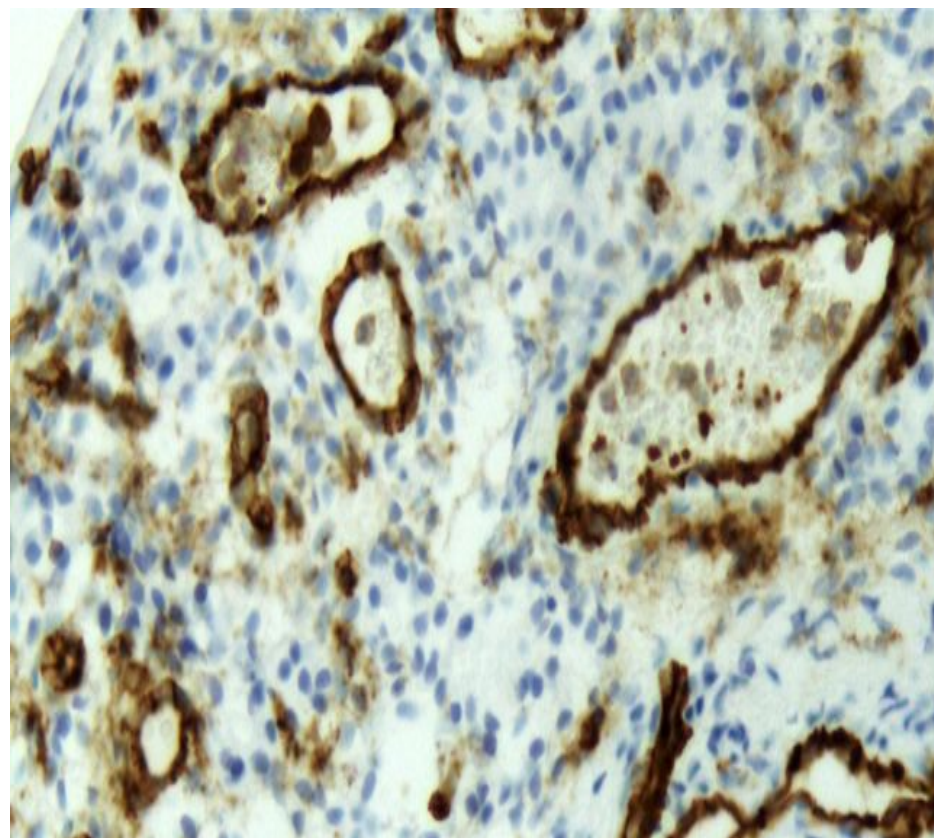
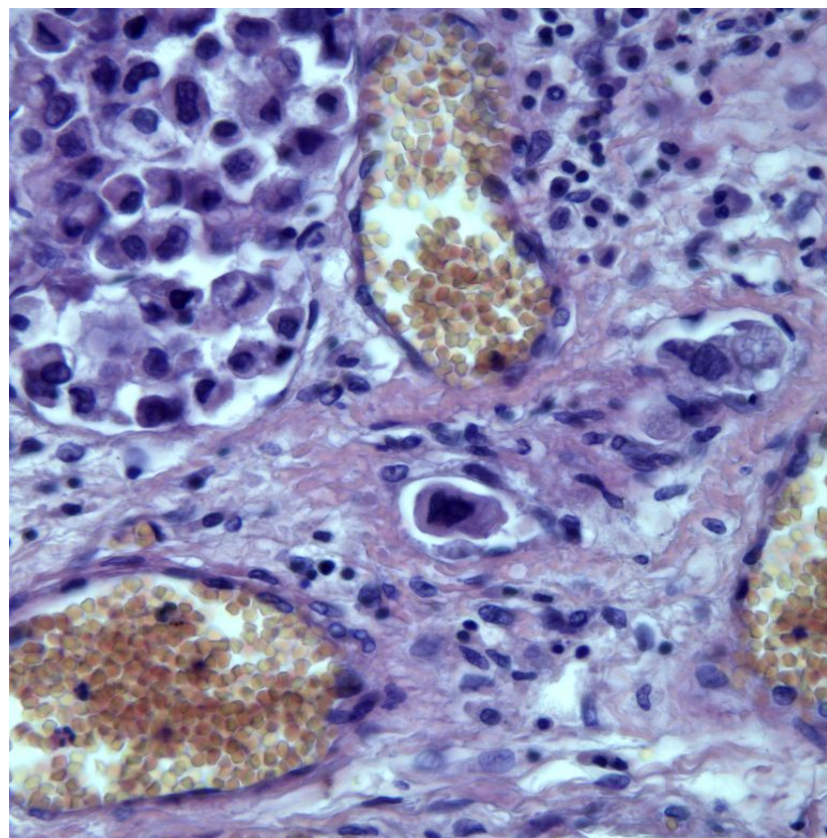


Выраженная экспрессия
VEGF

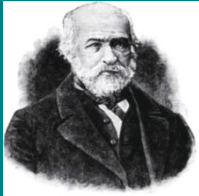


РЕЗУЛЬТАТЫ

Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм

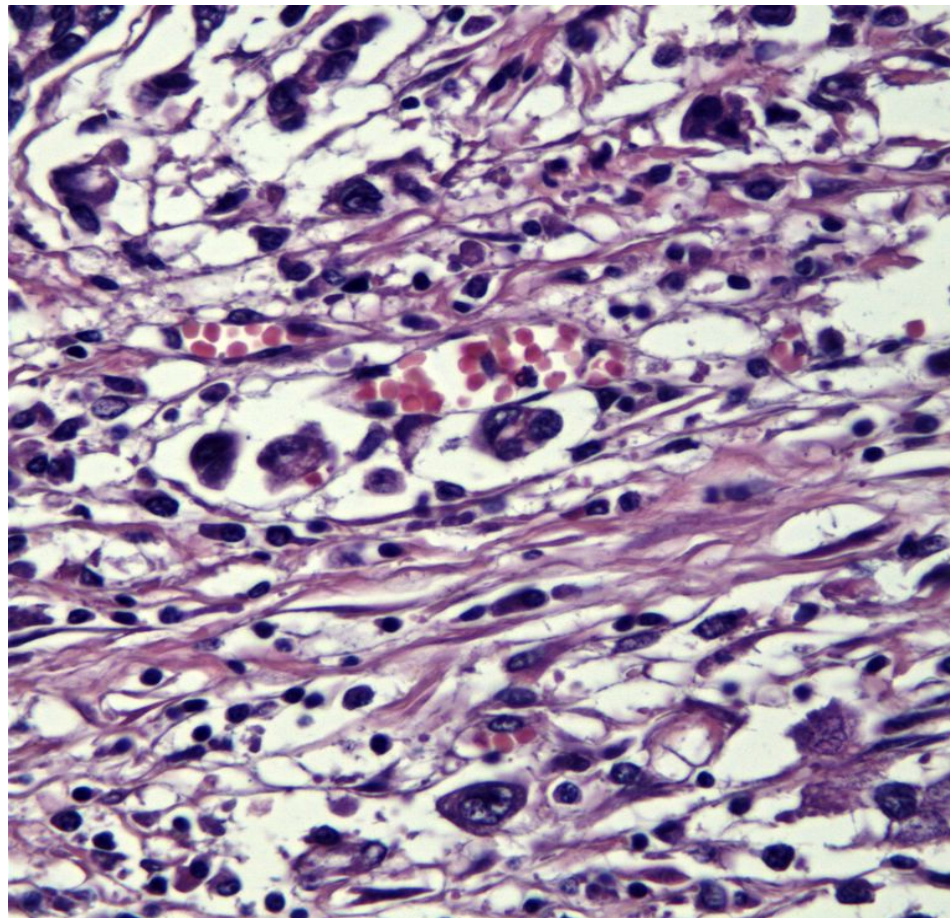


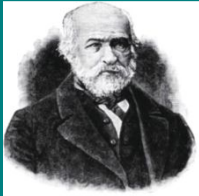
МАРКЕР CD34



РЕЗУЛЬТАТЫ

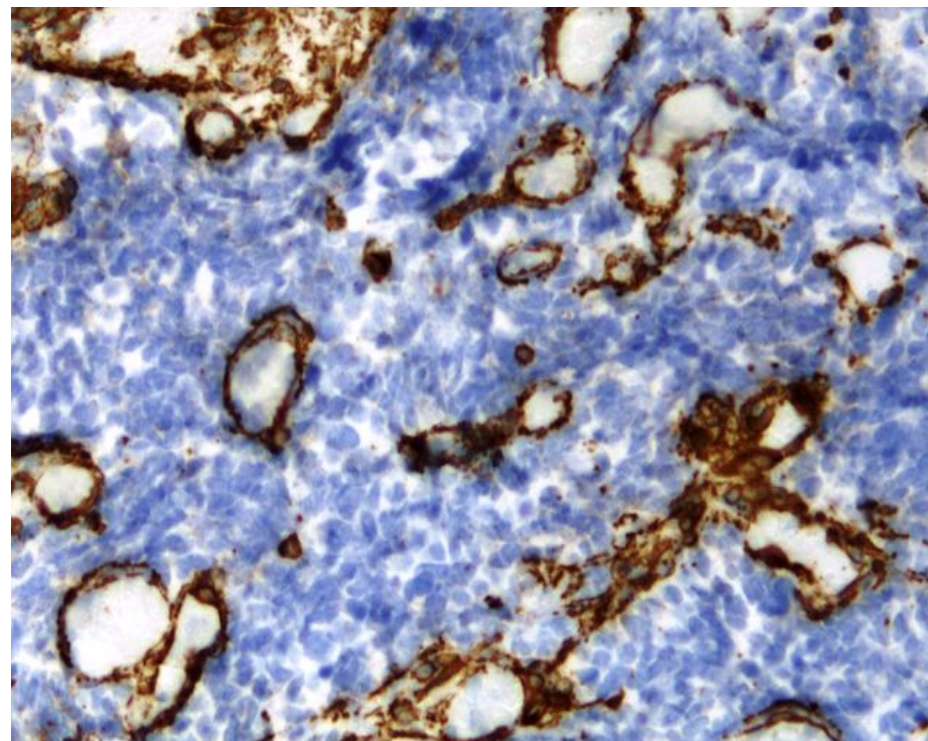
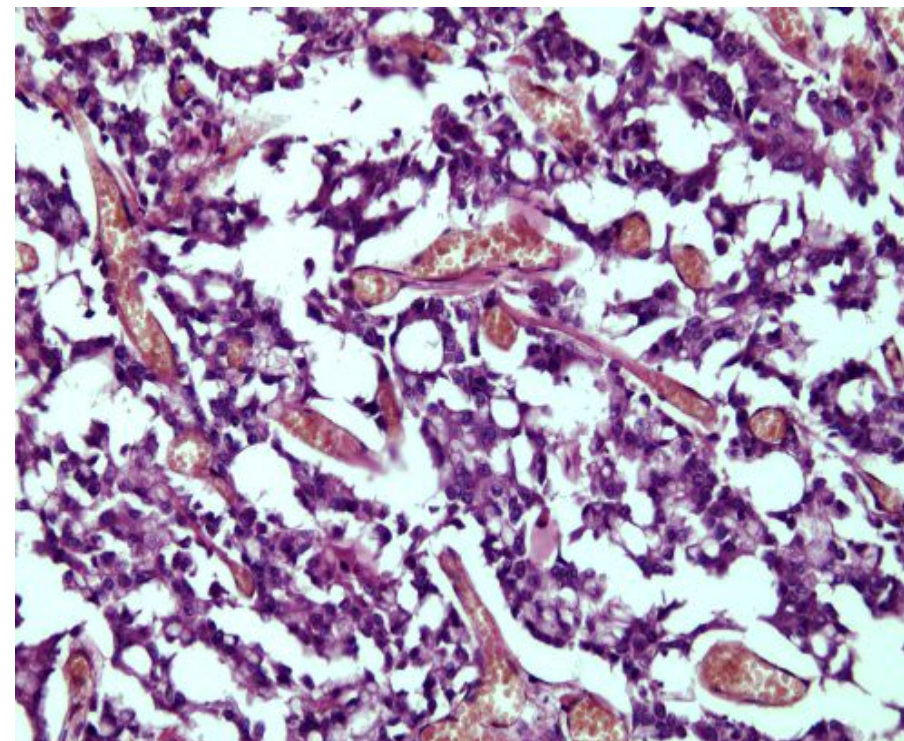
Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм



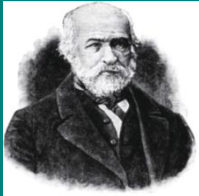


РЕЗУЛЬТАТЫ

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

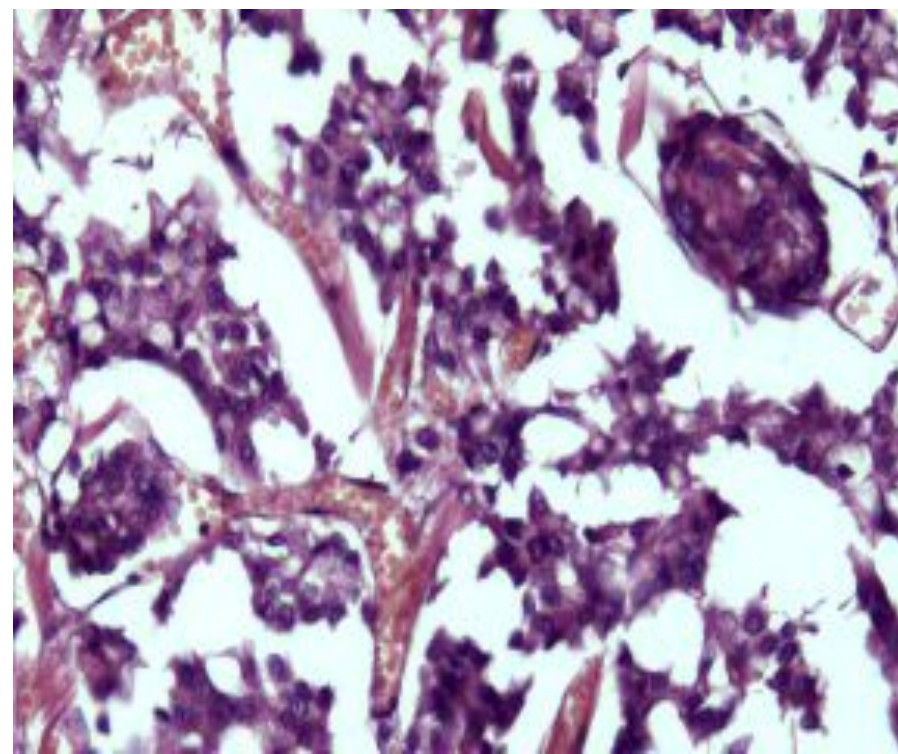
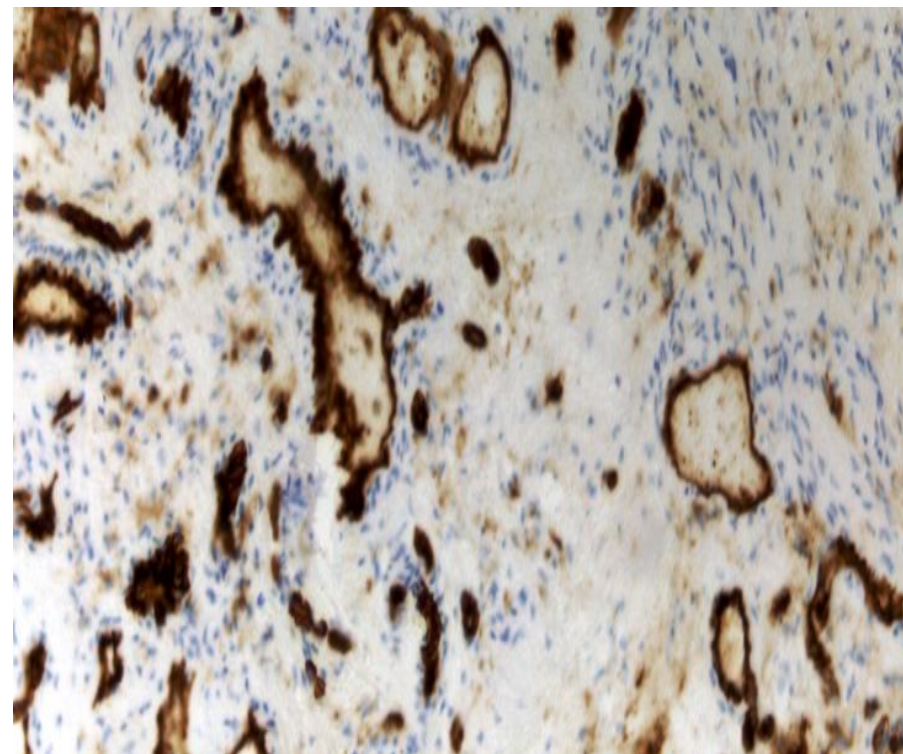


МАРКЕР CD34

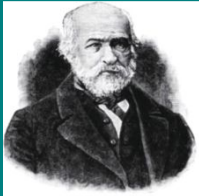


РЕЗУЛЬТАТЫ

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

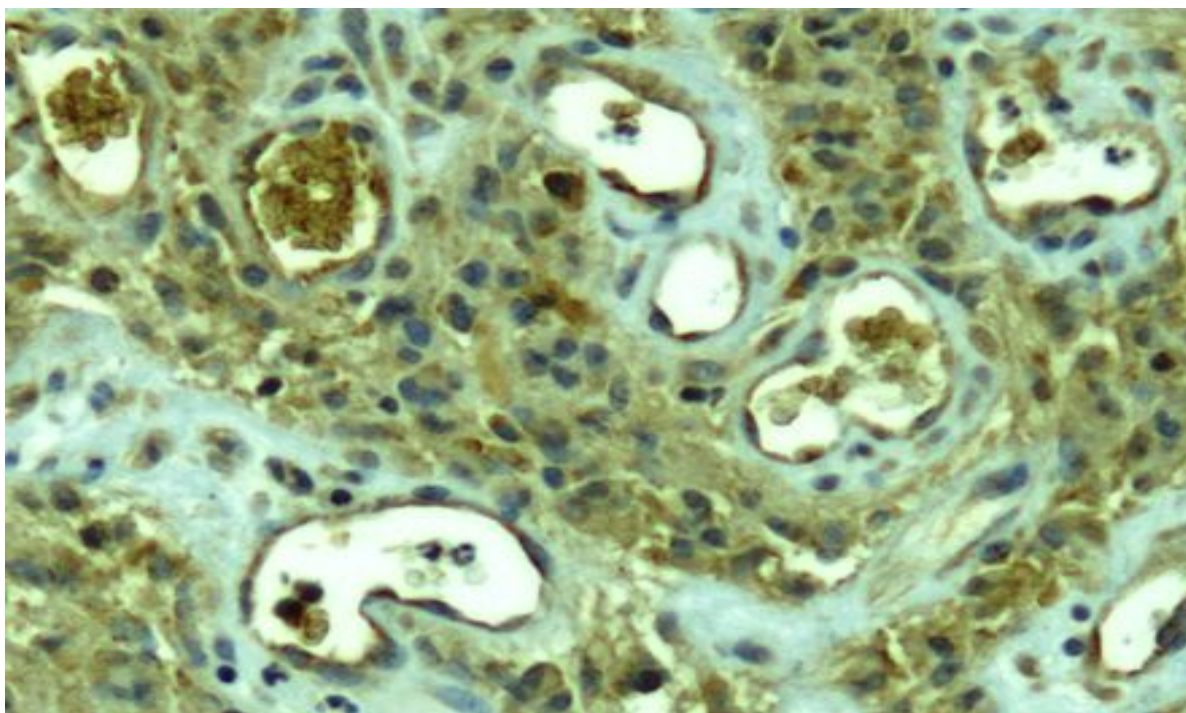


Выраженная экспрессия
VEGF

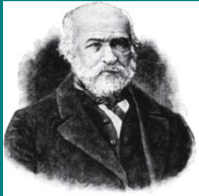


РЕЗУЛЬТАТЫ

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

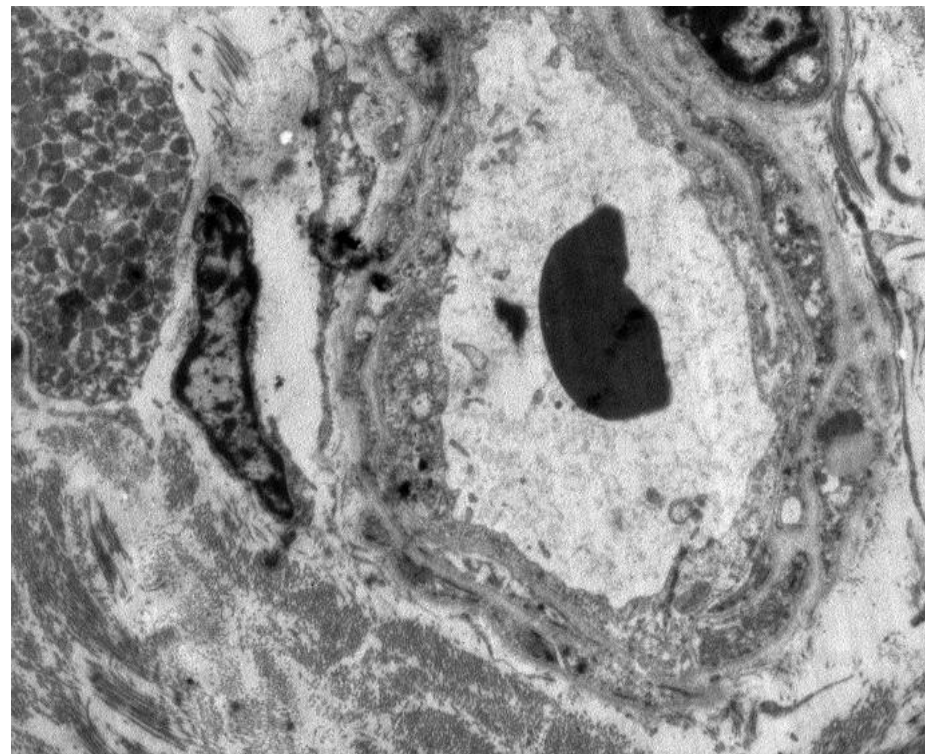
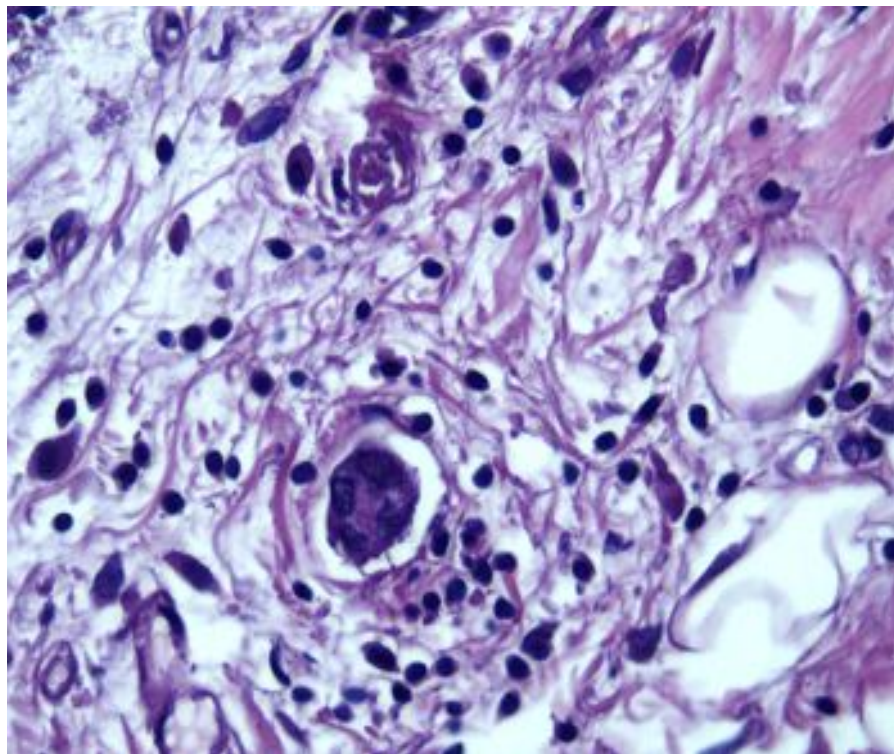


Отрицательная экспрессия
CD31

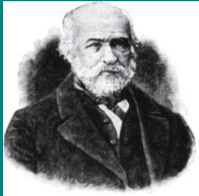


РЕЗУЛЬТАТЫ

Периваскулярная ткань

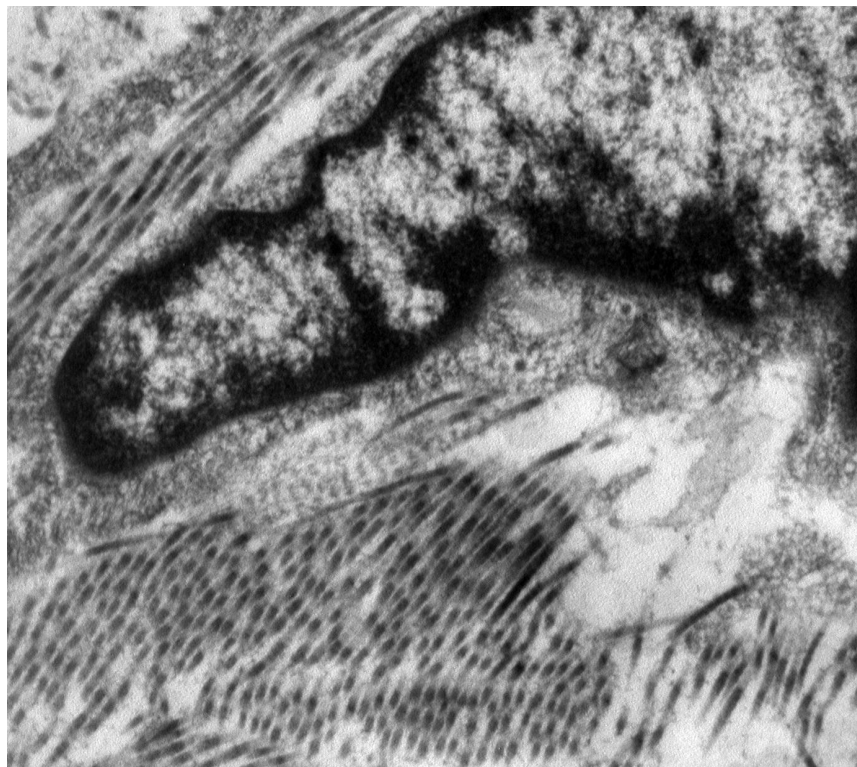


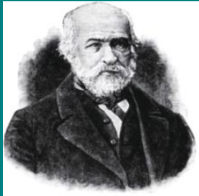
напоминала соединительную ткань, содержащую рыхлые коллагеновые волокна с фрагментами растущих сосудов, участками некроза и клетками, которые можно расценить как фибробласты и макрофаги.



РЕЗУЛЬТАТЫ

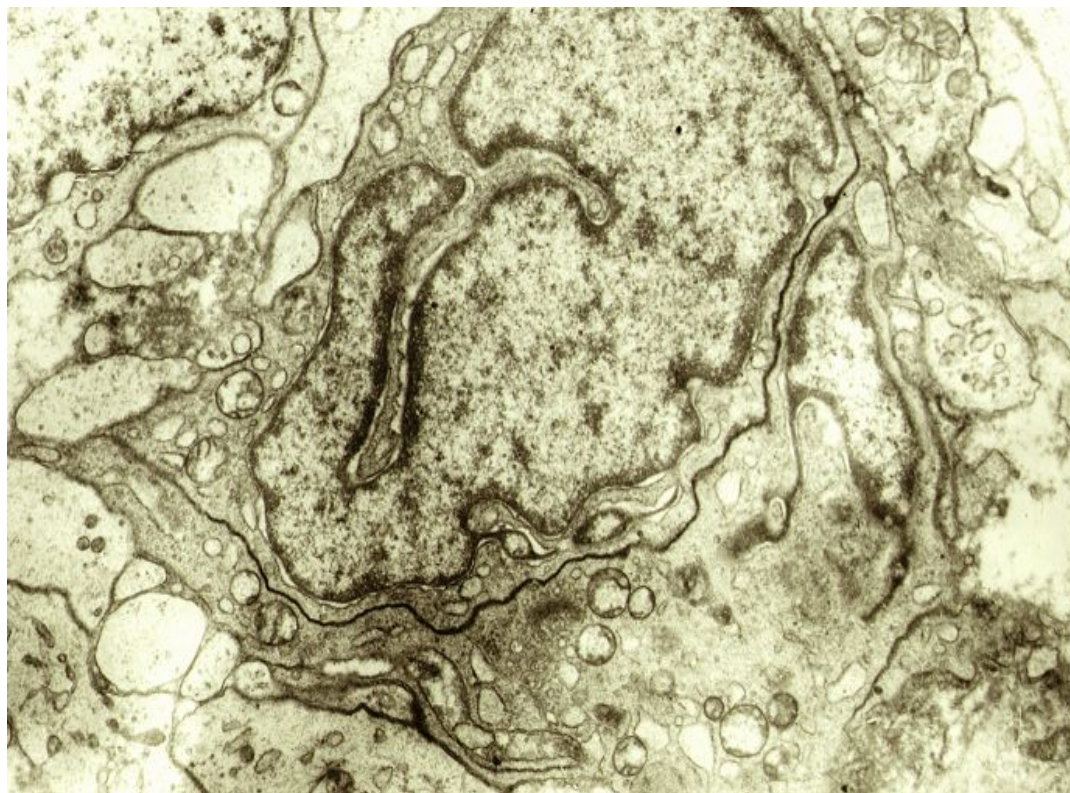
Периваскулярная ткань



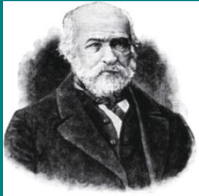


РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпителиальный компонент

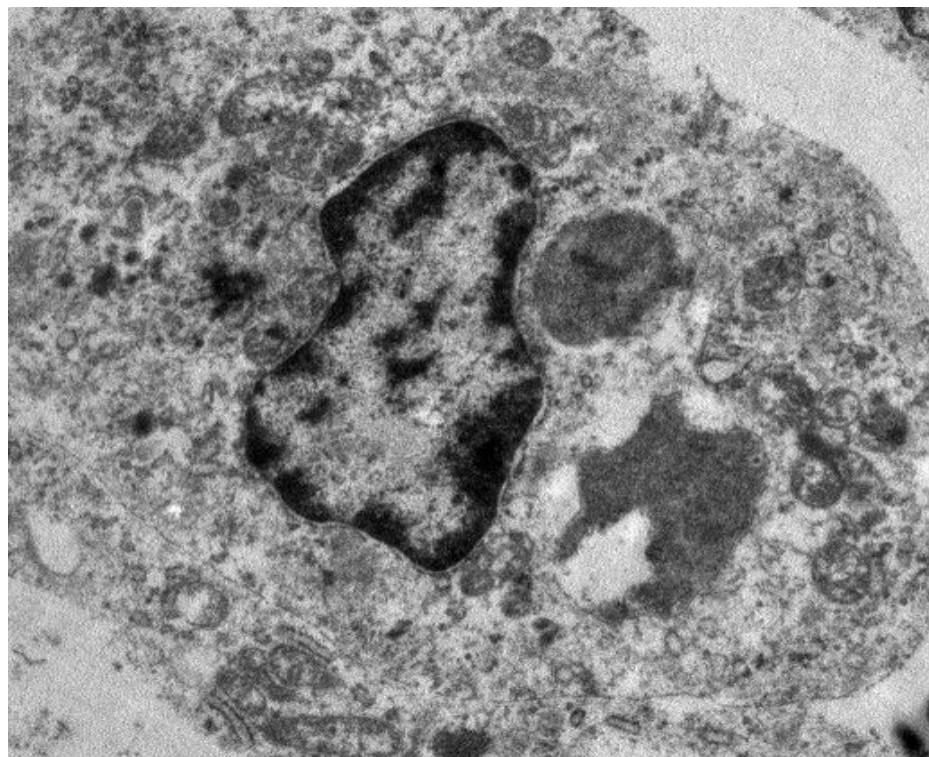
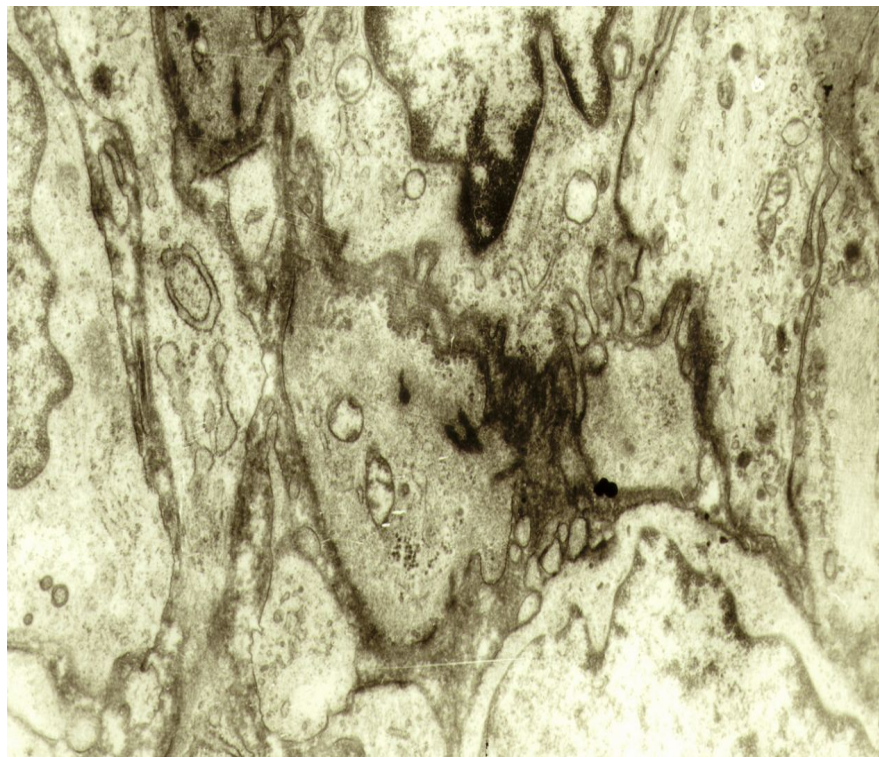


эндотелиальный пласт имеет расположение по типу
нагромождения друг на друга.



РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование интратуморальных сосудов при РМЖ





РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование интратуморальных сосудов при РМЖ

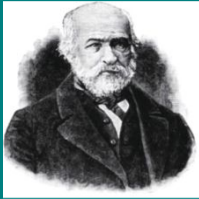


Вышеописанные ультраструктурные изменения четко указывают на наличие микрососудистой мимикрии в опухоли, в несовершенный ангиогенез, сопровождающийся появлением опухолевых гнезд без эндотелиальной выстилки, демонстрирует наличие ретакционных щелей.



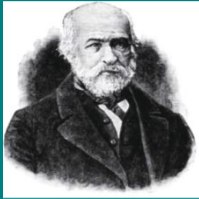
ВЫВОДЫ

- 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

- Микроциркуляторному компоненту РМЖ свойственна гистофизиологическая неоднородность, которая проявляется в различных микрорегионах новообразования активацией ангиогенеза, относительной дифференцировкой сосудов и регрессией отдельных звеньев микроциркуляторного русла.
- 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 перicyтов 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.