

АНГИОГЕНЕЗ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Г. Ованесбекова

*/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна/
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: рак молочной железы, ангиогенез, прогностический фактор, корреляционная матрица, нодальный статус

Рак молочной железы (РМЖ) относится к числу наиболее распространенных форм рака и занимает первое место по уровню заболеваемости и смертности у женщин в большинстве стран мира [6, 10].

Выраженная тенденция к развитию во всем мире консервативной хирургии при РМЖ способствует интенсификации научных исследований в области морфологии рака для установления и оценки клинически значимых прогностических показателей.

Одним из важных прогностических показателей при РМЖ является ангиогенез первичной опухоли. Ангиогенез является интегральной частью целого каскада биологических процессов, вовлеченных в процесс метастазирования [3-4, 7-9]. Число и плотность микрососудов в опухолях соответствует потенциальной способности опухолевых клеток проникать и формировать метастазы [5, 12].

Материал и методы

В исследуемую группу включены 300 больных РМЖ в возрасте от 20 до 85 лет, оперированные в клинике Онкологического научного центра МЗ РА. Объект исследования — операционный материал мастэктомий и секторальных резекций. Согласно критериям определения прогностических факторов, выработанных American Joint Cancer Committee [2], прогностическая значимость любого показателя определяется в комбинациях с другими факторами. Исходя из этого, ангиогенез исследован в контексте взаимосвязи с рядом клинико-морфологических показателей, характеризующих РМЖ: возраст пациента, размер опухоли (T), гистоструктура, степень злокачественности (Grade), митотическая активность, статус лимфатических узлов (Nod статус) и показатель замещения лимфатических узлов жировой клетчаткой (RFCT — replacement fatty cellular tissue).

Уровень ангиогенеза или подсчет плотности сосудов производился согласно методике Ruth Neimann под большим увеличением (x400) в 2-3 полях зрения в области наиболее высокой сосудистой плотности («hot spot»). Затем выводилось среднее число от 3 наивысших показателей. Высокая плотность определялась как 15 и более сосудов, низкая — менее 15; перитуморальная и сосудистая сеть в области некроза, воспаления, фиброза и прилежащей к опухоли строме не учитывалась [9].

С целью изучения закономерностей во взаимоотношениях изучаемых клинико-морфологических показателей в работе были использованы описательные и корреляционные методы статистического анализа. Информация по клинико-морфологическим показателям вводилась в таблицу MS Excel соответственно специально разработанному кодификатору.

Результаты и обсуждение

Определение взаимосвязи, корреляции ангиогенеза с изучаемыми клинико-морфологическими показателями производилось при помощи матрицы теснот корреляционных связей, коэффициенты которых определяют степень, с которой значение двух переменных (в данном случае клинико-морфологических показателей) пропорциональны друг другу (табл. 1).

Таблица 1

Матрица теснот корреляционных связей между изученными показателями в группе обследованных

VARs	AGE	SIZE	HISTO	GRADE	MIT_A	A_GEN	A_INV	NODS	RFCT	PER
AGE	1	-0.05	0.01	0.04	-0.10	0.01	-0.05	-0.00	-0.03	-0.06
SIZE	-0.05	1	0.11	-0.04	0.00	0.15**	0.11	0.10	0.08	-0.12*
HISTO	0.01	0.11	1	0.12*	0.38***	0.35***	0.24***	0.36***	0.34***	0.02
GRADE	0.04	-0.04	0.12*	1	0.34***	0.20**	0.37***	0.32***	0.26***	0.19**
MIT_A	-0.10	0.00	0.38***	0.34***	1	0.46***	0.51***	0.66***	0.48***	0.15*
A_GEN	0.01	0.15**	0.35***	0.20**	0.46***	1	0.20***	0.52***	0.39***	0.03
A_INV	-0.05	0.11	0.24***	0.37***	0.51***	0.20***	1	0.40***	0.36***	0.20***
NODS	-0.00	0.10	0.36***	0.32***	0.66***	0.52***	0.40***	1	0.75***	0.11
RFCT	-0.03	0.08	0.34***	0.26***	0.48***	0.39***	0.36***	0.75***	1	0.11

Примечание. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

По корреляционной матрице (табл. 1) теснота связи Т–ангиогенез – 0.15. Соотношение размера первичной опухоли с уровнем ангиогенеза представлено в табл. 2.

Таблица 2

Т–ангиогенез

Т	n	Ангиогенез	
		низкий	высокий
T1	133	103 (77.5%)	30 (22.5%)
T2	167	42 (25%)	125 (75%)

Таблица четко демонстрирует, что определенный процент малых опухолей (T1) имеет высокий уровень ангиогенеза и больших (T2) – низкий. Представление о прямо пропорциональной зависимости уровня ангиогенеза от размера опухоли кажется нам несколько упрощенным. Так, по нашим данным, у 47% пациентов с размером опухоли от 3.1 до 5 см определен низкий уровень ангиогенеза в первичной опухоли и отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В то же время 22.5% опухолей с размером T1 имеют высокий уровень ангиогенеза. Факт, что высокий уровень ангиогенеза встречается и в малых опухолях свидетельствует, что прогрессия к высокому ангиогенезу встречается и на ранних этапах развития опухоли. Возможно, именно этот фактор играет роль в процессах метастазирования раннего рака (ca in situ), микроинвазивных форм, а также прогностически благоприятных вариантов РМЖ. В то же время низкий уровень ангиогенеза в больших по размеру опухолях может объяснять отсутствие метастазов и более благоприятное течение больших опухолей по сравнению с малыми.

Результаты исследования взаимосвязи ангиогенеза со степенью злокачественности (Grade) приведены в табл. 3. Показатель тесноты по корреляционной матрице между этими двумя признаками невысок и составляет 0.20.

Grade – ангиогенез

Grade	n	Ангиогенез	
		низкий	высокий
I – II	197	108 (54.8%)	89 (45.2%)
III	103	37 (36%)	66 (64%)

Какой-либо зависимости тумор-ангиогенеза от возраста пациента не выявлено. Более тесная связь отмечена между ангиогенезом и гистоструктурой РМЖ (теснота по матрице 0.35) преимущественно в пределах инвазивных форм РМЖ. Из 155 пациентов с высоким ангиогенезом 68.3% имели гистоструктуру ИПР, отличающегося высоким процентом регионарного метастазирования. Из других особенностей следует отметить, что прогностически благоприятные формы РМЖ и варианты рака с невыраженной десмопластической реакцией имеют ограниченное число наблюдений с высоким уровнем ангиогенеза.

Все вышеперечисленные прогностические показатели обнаруживают средний уровень тесноты корреляционных связей. На высшей ступени находятся Nod статус, митотическая активность и RFCT лимфатических узлов (табл. 1).

Данные табл. 4 иллюстрируют отчетливую связь между Nod статусом и уровнем ангиогенеза: процент наблюдений с высоким уровнем ангиогенеза возрастает от N^- к $N^+_{>3}$. На эту зависимость указывают данные литературы [11].

Таблица 4

Nod статус – ангиогенез

N статус	n	Ангиогенез	
		низкий	высокий
N^-	134	102 (76%)	32 (24%)
N^+_{1-3}	99	31 (31%)	68 (69%)
$N^+_{>3}$	67	12 (18%)	55 (82%)

В корреляционной матрице взаимосвязь ангиогенез–Nod статус обнаруживает самую высокую тесноту по ангиогенезу (0.52) и вторую по уровню тесноту после митотической активности. Эти показатели выдвигают ангиогенез в число приоритетных прогностических признаков, имевших высокий уровень достоверности при РМЖ.

Митотическая активность – следующий наиболее значимый после Nod статуса прогностический фактор, коррелирующий с ангиогенезом (табл. 5). Теснота этих двух приоритетных критериев по корреляционной матрице достаточно высокая и составляет 0.46 при высоком уровне достоверности.

Таблица 5

Ангиогенез – митотическая активность

Митотическая активность	n	Ангиогенез	
		низкий	высокий
Низкая	153	101 (66%)	52 (34%)
Средняя	106	38 (36%)	68 (64%)
Высокая	41	6 (10%)	35 (90%)

Корреляционная зависимость между ангиогенезом и RFCT достаточно тесная (0.39) с высоким уровнем достоверности. Как видно из табл. 6, агрессивные формы РМЖ, дающие метастазы в лимфатические узлы на фоне их замещения жировой клетчаткой, имеют высокий ангиогенез (81%). В то же время у Nod-негативных пациентов с RFCT в лимфатических узлах первичные опухоли в 70.7% случаев имеют низкий уровень ангиогенеза. Причем, отсутствие RFCT в лимфатических узлах приводит к снижению процента наблюдений с низким ангиогенезом с 70.7 до 58.5%.

Таблица 6

Ангиогенез – RFST

RFCT в лимфатических узлах	n	Ангиогенез	
		низкий, n=145	высокий, n=155
N ⁻ + RFCT	82	58 (70.7%)	24 (29.3%)
N ⁻ - RFCT	53	31 (58.5%)	22 (41.5%)
N ⁺ - RFCT	32	11 (34.3%)	21 (65.6%)
N ⁺ + RFCT в интакт. л. у.	38	27 (71%)	11 (29%)
N ⁺ + RFCT	95	18 (19%)	77 (81%)

Таким образом, обобщая приведенные результаты, можно оценить ангиогенез в опухоли как достоверный, значимый, независимый и приоритетный прогностический признак при РМЖ, строго ассоциирующийся с NOD статусом и являющийся в определенной степени индикатором метастатического потенциала первичной опухоли.

Поступила 26.01.01

ԱՆԳԻՈԳԵՆԵԶԸ ԿՐԾՔԱԳԵՂՉԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Տ.Գ. Հովանեսբեկովա

Կրցքագեղձի քաղցկեղով 20-85 տարեկան հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել է առաջնային ուռուցքի անգիոգենեզը և որոշվել են կորելյացիոն կապերը կլինիկամորֆոլոգիական ցուցանիշների հետ, որոնք բնութագրում են կրցքագեղձի քաղցթեղը հիվանդի տարիքը, ուռուցքի չափերը, հյուսվածքային կառուցվածքը, միտոսիկ սկրիվությունը, Grade-ը, անոթային ինվազիան, RFCT և ավշային հանգույցների վիճակը:

Նայրնաբերվել է, որ կանխորոշիչ ցուցանիշների շարքում անգիոգենեզը առավել սերտորեն է կապված ավշային հանգույցների սրապուսի, նրանց ճարպային բջիջներով փոխակերպման ցուցանիշի և միտոսիկ սկրիվության հետ: Դա վկայում է անգիոգենեզի անմիջական ազդեցության մասին լիմֆատիկ հանգույցների սրապուսի վրա:

ANGIOGENESIS AT BREAST CANCER

T.G. Hovanesbekova

In 300 patients with breast cancer at the age of 28-85 the angiogenesis of primary tumor has been studied and correlative interrelations have been determined according to the clinicomorphological features characterizing breast cancer, the age, tumor size, histologic structure, Grade, mitotic activity, angiogenesis, RFCT and nodal status.

It is established that among a number of prognostic features of breast cancer the angiogenesis is found to be more closely relating with nodal status, mitotic activity and RFCT of lymph nodes, which testifies to the direct influence of the level of angiogenesis on the processes of nodal metastases development.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В.В., Аксель Е.М. *Вопр. онкол.*, 1992, 38, 12, с. 1413.
2. Fleming I.D., Cooper S.S., Henson D.E. *Manual for staging of Cancer American Joint Committee on Cancer*, 1996.
3. Folkman J. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 3, p. 441.
4. Folkman J. *Nature Medicine*, 1, 1, 1995, p. 27.
5. Folkman J. In: Mendelson J., Howley P., Israel M.A., Lietta L.A. (eds.) *The molecular basis of cancer*. Philadelphia, W.B. Sanders, 1995, p. 202.
6. Fritz P., Murdter T., Eichelbaum M., Siegle I. et al. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 1, p. 3.
7. Gasparini G., Harris A.L. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, p. 765.
8. Gasparini G., Weidner N., Bevilacqua P. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, p. 454.
9. Heimann R., Ferguson D., Power C., Recant W. et al. *J. NCI*, 8, 23, 1996, p. 1764.
10. Koroltchouk V., Kenneth S., Jan S. *A World Health Organization perspective*. *Cancer*, 1990, 65, 12, p. 2803.
11. Rosari S., Lee Ak., De Lellis, Wiley B.D. *Hum. Pathol.*, 23(7): 1992, p. 755.
12. Weidner N., Folkman J., Pozza F et al. *J. NCI*, 1992, 84, p. 1875.