

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗНЫХ ТИПОВ СОСУДОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Никитенко¹, М.А. Сеньчукова², О.Н. Томчук², Н.В. Зайцев³, А.А. Стадников²,
С.О. Митряков³, А.М. Дегтярев¹, Д.В. Киртбая¹

¹ ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края; Россия, 354392,
Сочи, п. Красная поляна, ул. Аишхо, 21;

² ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

³ ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 460021, Оренбург, пр-т Гагарина, 11

Контакты: Наталья Викторовна Никитенко natali.nikitenko.87@mail.ru

Цель исследования — изучение морфологии опухолевых сосудов и ее связи с клинко-морфологическими характеристиками и рецепторным статусом новообразования при раке молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Образцы опухолей 66 пациенток с T1–2 стадиями инвазивного РМЖ неспецифического типа окрашивали гематоксилином Майера и эозином, а также иммуногистохимическим методом с использованием антител к CD34.

Результаты. Проведенное исследование позволило выделить следующие типы опухолевых сосудов: обычные капилляры, дилатированные капилляры (ДК) перитуморальной стромы и атипичные дилатированные капилляры (АДК) интратуморальной стромы, характеризующиеся хаотичным расположением клеток эндотелиальной выстилки. Количество ДК в перитуморальной строме коррелировало с выраженностью лимфоидной инфильтрации стромы опухоли ($p = 0,0001$), количеством АДК ($p = 0,0001$) и наличием опухолевых эмболов в сосудах ($p = 0,02$); количество АДК — с отрицательным статусом рецепторов эстрогенов ($p = 0,008$) и прогестерона ($p = 0,043$) и наличием опухолевых эмболов в сосудах ($p = 0,001$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о неоднородности сосудов по морфологии и клинической значимости при РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, морфология сосудов опухоли, факторы прогноза

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-15-22

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC AND CLINICAL VALUE OF DIFFERENT TYPES OF TUMOR VESSELS IN BREAST CANCER

N.V. Nikitenko¹, M.A. Senchukova², O.N. Tomchuk², N.V. Zaitsev³, A.A. Stadnikov²,
S.O. Mitriakov³, A.M. Degtiarev¹, D.V. Kirtbaia¹

¹ City Oncology Clinic, No 2, Krasnodar Region; 21 Aishkho St., Krasnaya Polyana, Sochi, 354392, Russia;

² Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia;

³ Orenburg Regional Clinical Oncology Center; 11 Prospect Gagarina, Orenburg, 460021, Russia

Objective. To study the morphology of tumor vessels and their relationship with the clinical and morphological characteristics of breast cancer (BC) was the purpose of this research.

Materials and methods. The tumor samples obtained from 66 patients with T1–T2 stages of invasive BC carcinoma of the unspecific type were stained with Mayer's hematoxylin and eosin and immunohistochemistry using antibodies to CD34.

Results. In the samples there were revealed the following types of tumor vessels: the normal capillaries, the dilated capillaries (DC) of the peritumoral stroma and the abnormal dilated capillaries (ADC) of the intratumoral stroma with a chaotic arrangement of the endothelial cells. The number of DC in the peritumoral stroma have been correlated with the severity of the tumor stroma lymphoid infiltration ($p = 0,0001$), with the number of ADC ($p = 0,0001$) and with the presence of tumor emboli in blood vessels ($p = 0,02$). The number of ADC — with the negative status of estrogen ($p = 0,008$) and progesterone ($p = 0,043$) receptors and with the presence of tumor emboli in vessels ($p = 0,001$).

Conclusion. These data suggest that the tumor vessels in BC are heterogeneous in morphology and clinical significance.

Key words: breast cancer, morphology of tumor vessels, prognostic factors

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является основной причиной смерти женщин от злокачественных новообразований. Разнообразные клинические, морфологические, молекулярно-биологические и молекулярно-генетические факторы влияют на поведение опухолевых клеток и их ответ на проводимое лечение. К таким факторам относят возраст пациенток, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, размеры опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, статус рецепторов к эстрогенам (РЭ), прогестерону (РП) и фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) 2-го типа (HER-2) [1–3]. Не менее важная роль в опухолевой прогрессии отводится ангиогенезу, фактору, непосредственно связанному с ростом и метастазированием злокачественных новообразований [4]. Определение его активности при злокачественных новообразованиях имеет большое значение как для оценки прогноза заболевания, так и для планирования лечения. Однако следует отметить, что у пациенток, страдающих РМЖ, при исследовании активности ангиогенеза были получены довольно противоречивые результаты. В ряде исследований отмечено, что гиперэкспрессия VEGF, высокая плотность кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли и перитуморальной строме связаны с более распространенными стадиями и ухудшением отдаленных результатов лечения РМЖ [5–8]. Другие авторы не обнаружили связи плотности микрососудов (ПМС) в опухоли с клиническими характеристиками и отдаленными результатами лечения РМЖ [9, 10]. В исследовании С.А. Sullivan и соавт. [11] установлено наличие прогностической ценности лишь определенных маркеров, например CD31, и показано ее отсутствие у других, например у CD34 и VIII фактора, а в работе О. Fernández-Guinea и соавт. [12] даже отмечены отрицательные корреляции между ПМС и наличием отдаленных метастазов. Полагаем, что отмеченные противоречия могут быть связаны с тем фактом, что сосуды в опухоли гетерогенны и отличаются как по морфологии, так и по клинической значимости [13–16].

Цель исследования — изучение морфологии опухолевых сосудов и ее связи с клинико-морфологическими характеристиками и рецепторным статусом новообразования при РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы опухолей 66 пациенток с T1–2 стадиями инвазивного РМЖ неспецифического типа, радикально оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере (ОКОД) в период с мая 2011 г. по апрель 2013 г. Клинико-патологические данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика данных пациенток, страдающих раком молочной железы

Клинико-патологические данные	n	%
T		
pT1	27	40,9
pT2	39	59,1
N		
pN0	37	56,1
pN1	15	22,7
pN2	1	1,5
pN3	13	19,7
Степень дифференцировки опухоли		
G ₁	8	12,1
G ₂	46	69,7
G ₃	12	18,2
Статус РЭ		
Отрицательный	45	68,2
Положительный	31	31,8
Статус РП		
Отрицательный	38	64,4
Положительный	21	35,6
Статус HER-2/neu		
Отрицательный	53	80,3
Положительный	13	19,7

Примечание. РЭ — рецепторы к эстрогенам, РП — рецепторы к прогестерону, HER-2/neu — рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов 2-го типа.

Средний возраст пациенток составил $57,9 \pm 9,9$ года (35–86 лет, медиана 57 лет). Радикальная мастэктомия была выполнена в 51 (77,3 %) случае, радикальная резекция молочной железы — в 15 (22,7 %). После операции лучевая терапия на зоны регионарного метастазирования была выполнена 36 (54,6 %) пациенткам, адъювантная химиотерапия проведена 42 (63,6 %). В исследование не включали пациенток, получавших предоперационную лучевую или неоадъювантную химиотерапию. Медиана периода наблюдения за пациентками составила 58,1 мес.

Забор материала для исследования осуществляли в течение 30 мин после удаления операционного препарата. Полученные образцы помещали в формалин pH 7,0, проводили фиксацию по стандартной методике и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином

и иммуногистохимическим методом (ИГХ) с использованием антител к CD34 (QB-END/10, Novocastra Laboratories Ltd.) в разведении 1:50. ИГХ-анализ выполняли на базе ИГХ-лаборатории Оренбургского ОКОД, оснащенного роботизированной системой Autostainer 480. Всего с использованием ИГХ было исследовано 53 гистопрепарата. Срезы толщиной 4 мкм наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37 °C в течение 18 ч. Исследования проводили в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. В качестве системы визуализации применяли UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen. В качестве отрицательного контроля срезы аналогичным образом инкубировали с раствором для разведения антител (UltrAb Diluent). Препараты изучали с помощью микроскопа Optika B-350 (Optika, Италия) с использованием видеокамеры Digital Camera for Microscope (DCM500).

Первоначально образцы, окрашенные гематоксилином Майера и эозином, исследовались при малом ($\times 100$) увеличении для определения перитуморальных областей. В соответствии с этим сосуды, расположенные в ткани опухоли, определяли как интратуморальные. Сосуды, расположенные за пределами опухоли, но в пределах 2 мм от ее края, — как перитуморальные.

В зависимости от морфологических особенностей опухолевые сосуды разделились на 3 группы:

- обычные капилляры (капилляры диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией);
- дилатированные капилляры (ДК) перитуморальной стромы (сосуды диаметром более 40 мкм с обычным строением эндотелиальной выстилки);
- атипичные дилатированные капилляры (АДК) интратуморальной стромы (сосуды диаметром

более 40 мкм с хаотичным расположением эндотелиальных клеток).

Образцы исследовали сначала при увеличении $\times 100$ и $\times 200$, выявляли по 5 участков в перитуморальной строме с максимальной васкуляризацией сосудов («горячие точки») и затем при увеличении $\times 400$ выполняли снимки выбранных объектов (рис. 1). Плотность микрососудов (ПМС), представленных обычными капиллярами, оценивали в точках максимальной васкуляризации на площади $0,30 \times 0,22 \text{ мм}^2$, принятой за условную единицу площади (УЕП), путем подсчета среднего количества капилляров и отдельных клеток, экспрессирующих CD34 [17]. Подсчет ПМС проводили с использованием программы Adobe Photoshop CS5 и наложением на изображение метрической сетки плотностью 140 точек. Количество ДК и АДК оценивали полуколичественным способом при увеличении $\times 200$ (нет; единичные — не более 2 сосудов в поле зрения; множественные — более 2 в поле зрения). Для деления сосудов на единичные и множественные был использован 35-й перцентиль, определенный путем подсчета количества сосудов на УЕП в 20 исследованных образцах. Наличие лимфоидной инфильтрации стромы опухоли оценивали визуально-аналоговым способом (нет, диффузная инфильтрация, очаговые инфильтраты). Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 6.0. ПМС определяли как $M \pm \sigma$. Взаимосвязь между различными показателями устанавливали, используя непараметрические методы (ранговой корреляции по Спирмену и гамма). Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Анализ общей и безрецидивной 3-летней выживаемости выполняли по методу Каплана–Майера. Срав-

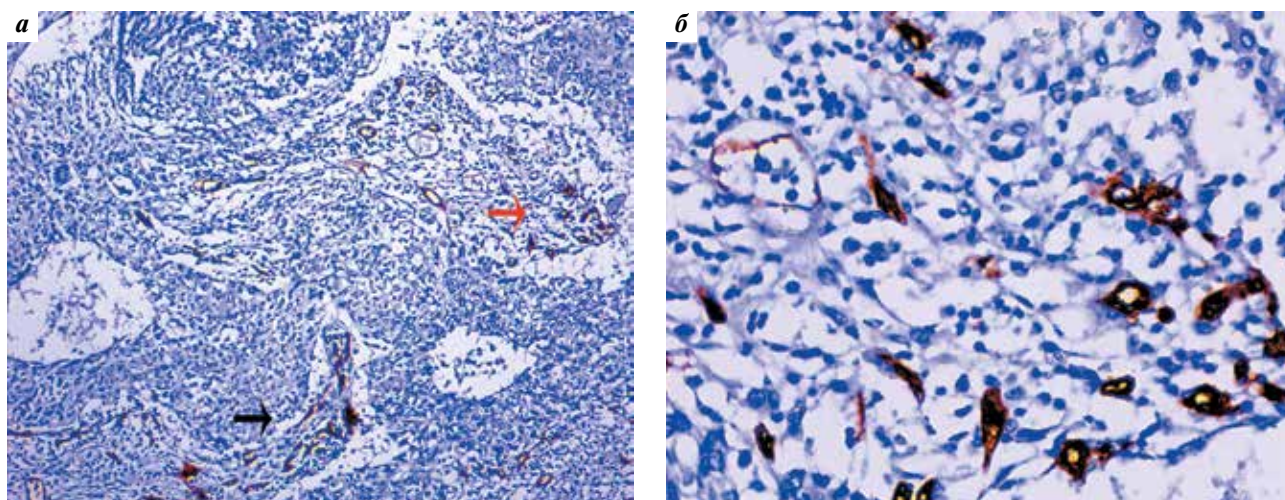


Рис. 1. Определение плотности микрососудов в образцах ткани рака молочной железы: а — малое увеличение ($\times 200$); стрелками отмечены области с максимальной васкуляризацией («горячие точки»). ИГХ-окраска с антителами к CD34 ($\times 200$); б — участок опухоли, отмеченный красной стрелкой на рис. 1а, выбранный для морфометрии. ИГХ-окраска с антителами к CD34 ($\times 400$)

нение показателей выживаемости между группами пациентов проводили с использованием *long-rank*-теста; $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Проведенное исследование свидетельствует о том, что сосуды в опухоли и прилежащих тканях неоднородны по своей морфологии и клинической значимости. Мы выделили следующие типы сосудов:

- Обычные капилляры перитуморальной и интратуморальной стромы. Капилляры диаметром 5–40 мкм имели обычное строение. Эндотелиальные клетки, выстилающие такие сосуды, имели плоские гиперхромные ядра. Их цитоплазма равномерно и интенсивно окрашивалась маркером CD34 и имела четкие контуры (рис. 2а). Такие сосуды встречались как в перитуморальной, так и в интратуморальной строме.
- ДК перитуморальной стромы. Такие сосуды диаметром более 40 мкм (средний диаметр 164 ± 88 мкм) имели правильную округлую или овальную форму. Ядра эндотелиальных клеток, выстилающих эти сосуды, часто были овальной формы с нежно сетчатой структурой хроматина (рис. 2б). Цитоплазма клеток довольно равномерно окрашивалась маркером и имела четкие контуры (рис. 2в). Сосуды данного типа встречались преимущественно в перитуморальной строме, и их наличие часто было связано с характерной структурой соединительно-тканного матрикса, представленного незрелой соединительной тканью, богатой фибробластами (рис. 2е).
- АДК интратуморальной стромы. Сосуды этого типа диаметром 40 мкм и более имели неправильную форму и выраженную атипичность выстилающих эндотелиальных клеток. Наиболее часто эти сосуды встречались в интратуморальной строме. Их характерной особенностью было хаотичное расположение эндотелиальных клеток, нередко вертикально ориентированных к просвету сосуда. Цитоплазма выстилающих эндотелиальных клеток неравномерно окрашивалась маркером CD34 и имела большое количество цитоплазматических отростков, вследствие чего контуры сосудов выглядели нечеткими (рис. 2д). В просвете АДК часто определялись опухолевые эмболы (рис. 2е) и CD34⁺ клетки, не связанные со стенкой сосудов.

При анализе связи рассмотренных типов опухолевых сосудов с клиническими характеристиками РМЖ установлены следующие факты.

1. Обычные капилляры интратуморальной и перитуморальной стромы. ПМС в перитуморальной и интратуморальной строме составила $9,4 \pm 3,8$ и $9,9 \pm 3,0$ на УЕП соответственно. Связи ПМС в интратумо-

ральной и перитуморальной строме с клиническими характеристиками РМЖ не выявлено.

2. ДК перитуморальной стромы. Данные сосуды отсутствовали в 9,0 %, были единичными в 43,9 %, множественными — в 43,9 % случаев. Наличие ДК не было связано с клиническими характеристиками РМЖ. Количество ДК в перитуморальной строме коррелировало с выраженностью лимфоидной инфильтрации стромы опухоли ($\gamma = 0,489$, $p = 0,0001$), количеством АДК ($\gamma = 0,565$, $p = 0,0001$) и наличием опухолевых эмболов в сосудах ($\gamma = 0,396$, $p = 0,02$).

Наличие множественных ДК достоверно чаще наблюдали при наличии лимфоидных инфильтратов в строме опухоли (в 36,4; 21,1 и 68 % случаев соответственно при отсутствии лимфоидной инфильтрации стромы, диффузной и очаговой, $p = 0,03$).

При наличии множественных ДК в перитуморальной строме достоверно чаще выявлялись множественные АДК (табл. 2) и опухолевые эмболы в сосудах (табл. 3).

3. АДК. Наличие АДК было связано с содержанием РЭ ($\gamma = -0,567$, $p = 0,0003$) и РП ($\gamma = -0,381$, $p = 0,043$) в опухоли, наличием опухолевых эмболов в сосудах ($\gamma = 0,525$, $p = 0,001$).

Множественные АДК достоверно чаще встречались при отрицательном статусе РЭ (табл. 4) и более часто — при отрицательном статусе РП (табл. 5).

При множественных АДК достоверно чаще в сосудах выявлялись опухолевые эмболы (табл. 6).

Множественные АДК достоверно чаще встречались при трижды негативном РМЖ, чем при других биологических подтипах (в 18,2; 41,7 и 66,7 % случаев соответственно при люминальном А, люминальном В и трижды негативном РМЖ; $\chi^2 = 6,71$, $p = 0,03$). Связи ПМС и количества ДК с биологическими подтипами РМЖ не выявлено.

Мы оценили показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от типов и количества сосудов опухоли. За период наблюдения у 7 пациенток возникли рецидивы РМЖ. Метастатическое поражение костей было выявлено у 4 женщин, метастазы в контралатеральные лимфатические узлы — у 1, метастазы в печень — у 1 и диссеминация в печень, легкие, кости — у 1 пациентки, которая умерла через 34,2 мес. после операции. В обследованной группе 3-летняя безрецидивная выживаемость достоверно коррелировала только со стадией N РМЖ ($\gamma = 0,987$, $p = 0,03$) и недостоверно — с наличием опухолевых эмболов в сосудах ($\gamma = 0,966$, $p = 0,07$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость при N0, N1, N2 и N3 составила 94,4; 93,3; 100 и 76,9 % соответственно ($p = 0,04$ при сравнении выживаемости между N0 и N3), а общая выживаемость — 100, 100, 100 и 92,3 % соответственно. При наличии опухолевых эмболов в сосудах 3-летняя безрецидивная вы-

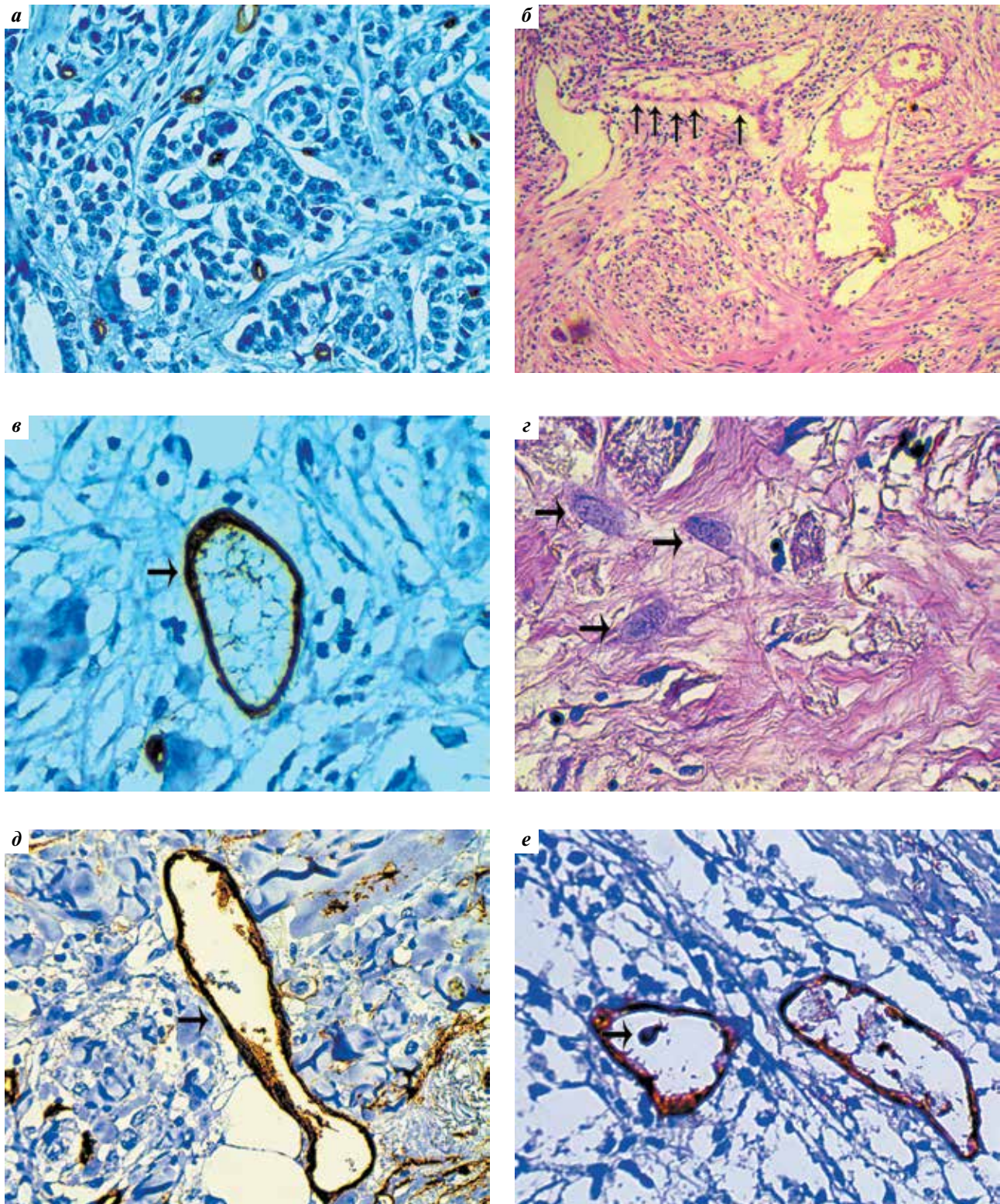


Рис. 2. Морфологические особенности опухолевых сосудов при раке молочной железы: а — обычные капилляры интратуморальной стромы. ИГХ-окраска с антителами к CD34 ($\times 400$); б — ДК перитуморальной стромы. Стрелками отмечены эндотелиальные клетки с крупными, овальной формы ядрами. Окраска гематоксилином Майера и эозином ($\times 200$); в — ДК перитуморальной стромы (стрелка). ИГХ-окраска с антителами к CD34 ($\times 400$); г — тонковолокнистая структура соединительно-тканного матрикса перитуморальной стромы с фибробластами (стрелки). Окраска гематоксилином Майера и эозином ($\times 600$); д — АДК в интратуморальной строме (стрелка). ИГХ-окраска с антителами к CD34 ($\times 400$); е — АДК в интратуморальной строме. В одном из сосудов виден опухолевый эмбол (стрелка). ИГХ-окраска с антителами к CD34 ($\times 400$)

Таблица 2. Количество атипичных дилатированных капилляров (АДК) в зависимости от количества дилатированных капилляров (ДК) в перитуморальной строме

АДК	ДК						Статистика
	Нет		Единичные		Множественные		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Отсутствуют	2	33,3	7	29,2	1	4,3	$\chi^2 = 8,99$; $p = 0,06$
Единичные	3	50,0	9	37,5	7	30,4	
Множественные	1	16,7	8	33,3	15	65,2	

Таблица 3. Наличие опухолевых эмболов в сосудах в зависимости от количества дилатированных капилляров (ДК) в перитуморальной строме

Опухо- левые эмболы	ДК						Статистика
	Нет		Единичные		Множест- венные		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Нет	3	50,0	12	50,0	6	26,1	$\chi^2 = 3,11$; $p = 0,20$
Есть	3	50,0	12	50,0	17	73,9	

Таблица 4. Количество атипичных дилатированных капилляров (АДК) в зависимости от статуса рецепторов к эстрогенам (РЭ)

Статус РЭ	АДК						Статистика
	Нет		Единичные		Множественные		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Отрицательный	3	10,0	9	30,0	18	60,0	$\chi^2 = 6,85$; $p = 0,03$
Положительный	7	30,4	10	43,5	6	26,1	

Таблица 5. Количество атипичных дилатированных капилляров (АДК) в зависимости от статуса рецепторов к прогестерону (РП)

Статус РП	АДК						Статистика
	Нет		Единичные		Множественные		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Отрицательный	7	17,1	13	31,7	21	51,2	$\chi^2 = 2,58$, $p = 0,26$
Положительный	3	25,0	6	50,0	3	25,0	

живаемость составила 90,3 %, при отсутствии — 85,2 % ($p > 0,05$). Не отмечено корреляций между количеством ДК и АДК и выживаемостью пациенток с РМЖ.

Таблица 6. Наличие опухолевых эмболов в сосудах в зависимости от количества атипичных дилатированных капилляров (АДК)

Опухолевые эмболы	АДК						Статистика
	Нет		Единичные		Множественные		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Нет	7	70,0	8	42,1	6	25,0	$\chi^2 = 6,05$, $p = 0,047$
Есть	3	30,0	11	57,9	18	75,0	

Трехлетняя безрецидивная выживаемость при отсутствии ДК, при единичных и множественных ДК составила 100; 82,8 и 93,1 % соответственно ($p > 0,05$), а 3-летняя общая выживаемость — 100; 96,5 и 100 % соответственно ($p > 0,05$). В свою очередь, при отсутствии АДК, при единичных и множественных АДК 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100; 89,5 и 91,3 % соответственно ($p > 0,05$), а общая выживаемость — 100; 94,7 и 100 % соответственно ($p > 0,05$).

Обсуждение

Большое число исследований свидетельствует о том, что сосуды в опухоли неоднородны и отличаются по происхождению, морфологии, клинической значимости и чувствительности к антиангиогенной терапии [13, 14, 16, 18]. Рядом исследователей отмечено, что важное прогностическое значение могут иметь некоторые морфометрические особенности сосудов, такие как их размер, форма, равномерность, интенсивность окрашивания специфическими маркерами [15, 19–21]. Так, при РМЖ было показано, что диаметр и форма микрососудов связаны с гистологическим типом опухоли, наличием некротических участков, гормональным статусом, лимфоваскулярной инвазией и диссеминацией опухолевых клеток в костный мозг [15].

В настоящем исследовании мы изучали разные типы сосудов при РМЖ и их клиническую значимость. Полученные результаты позволили выделить следующие типы микрососудов, отличающиеся по морфологии и клинической значимости:

- обычные капилляры;
- ДК перитуморальной стромы;
- АДК.

Обычные капилляры были представлены сосудами диаметром 5–40 мкм. ПМС была абсолютно идентичной в пери- и интратуморальной строме. Связи сосудов этого типа с клиническими характеристиками РМЖ мы не выявили.

Довольно часто (91 % случаев) в перитуморальной строме наблюдались ДК диаметром 40 мкм и более. Отсутствие эритроцитов в их просвете свидетельствовало в пользу того факта, что эти сосуды

являлись лимфатическими, однако для более точного определения их происхождения необходимы дополнительные исследования с использованием специальных маркеров, например D2–40. Наличие ДК не было связано с клиническими характеристиками РМЖ, однако их количество положительно коррелировало с количеством АДК, выраженностью лимфоидной инфильтрации стромы опухоли и наличием опухолевых эмболов в сосудах.

Наибольший интерес представляли АДК, отличительной особенностью которых стал тот факт, что их эндотелиальная выстилка была представлена крупными клетками, беспорядочно ориентированными по отношению к стенке сосуда, иногда расположенными перпендикулярно к ней. Наличие АДК было связано со статусом РЭ ($p = 0,0003$) и РП ($p = 0,043$) и наличием опухолевых эмболов в сосудах ($p = 0,001$). Множественные АДК достоверно чаще встречались при отрицательном статусе РЭ ($p = 0,03$) и РП ($p = 0,26$), при трижды негативном РМЖ и достоверно реже — при люминальном А биологическом подтипе РМЖ. При наличии множественных АДК достоверно чаще в просвете кровеносных и лимфатических сосудов выявлялись опухолевые эмболы ($p = 0,047$). С учетом особенностей морфологии АДК и наличия CD34⁺

клеток в их просвете не исключено участие ангиобластов в образовании сосудов этого типа. Их вовлечение в формирование опухолевых сосудов отмечено многими исследователями [5, 14, 22–24].

Отсутствие достоверных корреляций между описанными сосудами и 3-летней выживаемостью пациентов, страдающих РМЖ, возможно, свидетельствует о том, что самые разнообразные факторы, без учета которых невозможно делать однозначные выводы, могут влиять на отдаленные результаты лечения.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сосуды в опухоли при РМЖ неоднородны по морфологии и клинической значимости. Наибольшее прогностическое значение отмечено для АДК. Их наличие положительно коррелировало с отрицательным статусом РЭ и РП и наличием опухолевых эмболов в сосудах. Полагаем, что полученные данные могут представлять не только теоретический, но и практический интерес. Считаем целесообразным дальнейшие исследования для изучения особенностей морфологии опухолевых сосудов и их связей с клиническими характеристиками и прогнозом РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fitzgibbons P.L., Page D.L., Weaver D. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):966–78. DOI: 10.1043/0003–9985(2000)124<0966: PFIBC>2.0. CO;2. PMID: 10888772.
2. ESMO Guidelines Working Group, Kalaja V.V. Recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18 Suppl 2: ii 9–11. DOI: 10.1093/annonc/mdm016. PMID: 17491064.
3. Lester S.C., Bose S., Chen Y.Y. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009;133(10):1515–38. DOI: 10.1043/1543-2165-133.10.1515. PMID: 19792042.
4. Folkman J. Is tissue mass regulated by vascular endothelial cells? Prostate as the first evidence. Endocrinology 1998;139(2):441–2. DOI: 10.1210/endo.139.2.5858. PMID: 9449608.
5. Han Z., Chen Z., Zheng R. et al. Clinicopathological significance of CD133 and CD44 expression in infiltrating ductal carcinoma and their relationship to angiogenesis. World J Surg Oncol 2015;13:56. DOI: 10.1186/s12957-015-0486-9. PMID: 25889325.
6. Gasparini G. Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2001 Feb;37(2):97–114. PMID: 11166583.
7. Li Y.S., Kaneko M., Amatya V.J. et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in invasive micropapillary carcinoma of the breast. Pathol Int 2006;56(5):256–61. DOI: 10.1111/j. 1440–1827.2006.01961. x. PMID: 16669874.
8. Popiela T.J., Sikora J., Klimek M. et al. The analysis of CD34 antigen immunoreactivity level in invasive ductal breast cancer with respect to the presence of lymph node metastases. Neuro Endocrinol Lett 2008;29(4):443–6. PMID: 18766141.
9. Fridman V., Humblet C., Bonjean K., Boniver J. Assessment of tumor angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors. Virchows Arch 2000;437(6):611–7. PMID: 11193472.
10. Mohammed Z.M., McMillan D.C., Edwards J. et al. The relationship between lymphovascular invasion and angiogenesis, hormone receptors, cell proliferation and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. BMC Clin Pathol 2013;13(1):31. DOI: 10.1186/1472-6890-13–31. PMID: 24274633.
11. Sullivan C.A., Ghosh S., Ocal I.T. et al. Microvessel area using automated image analysis is reproducible and is associated with prognosis in breast cancer. Hum Pathol 2009;40(2):156–65. DOI: 10.1016/j.humpath. 2008.07.005. PMID: 18799189.
12. Fernández-Guinea O., Álvarez-Cofiño A., Eiró N. et al. Low microvascular density at the tumor center is related to the expression of metalloproteases and their inhibitors and with the occurrence of distant metastasis in breast carcinomas. Int J Clin Oncol 2013;18(4):629–40. DOI: 10.1007/s10147-012-0428-2. PMID: 22688161.
13. Birau A., Ceausu R.A., Cimpean A.M. et al. Assessment of angiogenesis reveals blood vessel heterogeneity in lung carcinoma. Oncol Lett 2012;4(6):1183–6. DOI: 10.3892/ol. 2012.893. PMID: 23205116.
14. Fukumura D., Duda D.G., Munn L.L. et al. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models. Microcirculation 2010;17(3):206–25. DOI: 10.1111/j.1549–8719.2010.00029.x. PMID: 20374484.

15. Mikalsen L.T., Dhakal H.P., Bruland O.S. et al. The clinical impact of mean vessel size and solidity in breast carcinoma patients. *PLoS One* 2013;11;8(10):e75954. DOI: 10.1371/journal.pone.0075954. PMID: 24146798.
16. Nagy J.A., Dvorak H.F. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets. *Clin Exp Metastasis* 2012;29(7):657–62. DOI: 10.1007/s10585-012-9500-6. PMID: 22692562.
17. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R., Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(1):1–8. DOI: 10.1056/NEJM199101033240101. PMID: 1701519.
18. Baluk P., Hashizume H., McDonald D.M. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15(1):102–11. DOI: 10.1016/j.gde.2004.12.005. PMID: 15661540.
19. Luukkaa H., Laitakari J., Vahlberg T. et al. Morphometric analysis using automated image analysis of CD34-positive vessels in salivary gland acinic cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2007;127(8):869–73. DOI: 10.1080/00016480601053099. PMID: 17763000.
20. Mucci L.A., Powolny A., Giovannucci E. et al. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5627–33. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8876. PMID: 19858401.
21. Taverna G. Fractal analysis of two-dimensional vascularity in primary prostate cancer and surrounding non-tumoral parenchyma. *Pathol Res Pract*. 2009;205(7):438–44. DOI: 10.1016/j.prp.2008.12.019. PMID: 19232838.
22. Naik R.P., Jin D., Chuang E. et al. Circulating endothelial progenitor cells correlate to stage in patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):133–8. DOI: 10.1007/s10549-007-9519-6. PMID: 18043899.
23. Richter-Ehrenstein C., Rentzsch J., Runkel S. et al. Endothelial progenitor cells in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(3):343–9. DOI: 10.1007/s10549-007-9505-z. PMID: 17972175.
24. Sussman L.K., Upalakalin J.N., Roberts M.J. et al. Blood markers for vasculogenesis increase with tumor progression in patients with breast carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2003;2(3):255–6. PMID: 12878859.