

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ VEGF У ТКАНИНІ СЕРОЗНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ МАТКОВИХ ТРУБ

Гирявенко Н.І., Линдін М.С., Сікора В.В., Гирявенко Д.Р., Романюк А.М.

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, м. Суми, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-0223-9202, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Ціллю дослідження стало вивчення особливостей експресії VEGF у тканині серозної аденокарциноми маткових труб (САкМТ) та співставлення результатів з її клініко-морфологічними особливостями та рецепторним статусом неопластичної тканини.

Методи. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проведено на операційному матеріалі, отриманому від 66 пацієнток з САкМТ, прооперованих у спеціалізованих лікувальних закладах. Для встановлення аутогенної стимуляції ангиогенезу вивчали експресію рецепторів VEGF з використанням поліклональних кролячих антитіл та її взаємозв'язок з маркерами проліферації (Ki-67), апоптозу (p53, bcl-2) та гормонального статусу тканини (ER, PR).

Результати дослідження. Ангіогенний потенціал САкМТ корелює з рівнем дедиференціювання неоплазії, клінічною стадією захворювання, негативним статусом тканини до рецепторів стероїдних гормонів, її p53-позитивним статусом ($p < 0,05$). Усі випадки метастазування у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалися високою експресією рецепторів VEGF.

Висновки. Визначення експресії VEGF можна застосовувати з високим ступенем ймовірності як прогностичний маркер, що визначає швидкість росту, прогресування новоутворення та ризик метастазування.

Ключові слова: серозна аденокарцинома, маткова труба, ангиогенез, VEGF.

Вступ. Незважаючи на значний прогрес у вивченні злоякісних новоутворень, первинний рак маткових труб (ПРМТ) залишається маловивченим захворюванням [1]. Причини його виникнення, частота, можливості діагностики, профілактики та лікування до сьогодні є проблемними та актуальними. На сучасному етапі доведено, що цей вид неоплазії в практичній онкогінекології спостерігається значно частіше і є першоджерелом пухлин яєчників та очеревини [2–4]. Показники виживання у більшості досліджень характеризують ПРМТ як пухлину з несприятливим прогнозом – 5-річна виживаність коливається від 35 до 56% [5,6]. На сьогоднішній день, що карцинома фаллопієвої труби повинна розглядатися як клінічна частина спадкового синдрому раку молочної залози та яєчників і може бути пов'язана з мутаціями генів-супресорів *BRCA1* і *BRCA2* [7,8]. Підвищення онкологічної настороженості, вдосконалення методів діагностики та впровадження імуногістохімічних методів дослідження в практику слугували відносному зростанню рівня захворюваності цим видом неоплазії впродовж останніх років [9].

Більшість злоякісних пухлин маткових труб (МТ) мають епітеліальну природу [10,11]. Первинна САкМТ – найпоширеніший гістологічний тип ПРМТ (85–90%) [12]. Серозні аденокарциноми в МТ, як правило, низької диференціації та інвазивні в 50% випадків [13].

Вивчення прогностичних факторів ПРМТ завжди було важким питанням для клініцистів. До теперішнього часу існує недостатньо публікацій, які висвітлюють багатобакторний аналіз цієї проблеми. Основними

прогностичними критеріями є клінічна стадія захворювання та ступінь диференціювання неоплазії. ПРМТ зустрічається настільки рідко, що за поодинокими повідомленнями визначити значимі прогностичні фактори дуже важко. Одним із найбільш важливих завдань сучасної онкогінекології є пошук ознак і властивостей пухлин, на основі яких можна було б прогнозувати перебіг захворювання і призначати адекватну терапію.

Ангіогенез є однією з прогностичних ознак пухлинного мікрооточення. Найбільш вивченим ангиогенним фактором є фактор росту ендотелію судин (VEGF). Ряд досліджень вказують на можливість використання рівня експресії VEGF в якості маркера прогнозу при злоякісних новоутвореннях легень, молочної залози, передміхурової залози, кишківника [14–17]. Білки VEGF зв'язуються на поверхні ендотеліальних клітин з рецепторами, які виникають під дією речовин, що виробляє сама пухлина, ініціюючи цілий каскад біохімічних процесів. Відбувається інтенсивний поділ ендотеліоцитів, що відіграє важливу роль у зростанні і поширенні ракових клітин. Крім того, надекспресія VEGF визначає точку прикладання для нової групи таргетних лікарських засобів – блокаторів ангиогенезу [18,19].

Обґрунтування дослідження. Клініко-морфологічні фактори прогнозу при злоякісних новоутвореннях маткових труб далеко не досконалі, і одним з перспективних напрямків досліджень в онкології є пошук нових прогностичних факторів, які визначають специфічний фенотип неоплазії та надають важливу діагностичну та прогностичну інформацію про статус хвороби та її біологічні властивості.

Із гіперекспресією VEGF пов'язують агресивний перебіг і несприятливий прогноз багатьох злоякісних новоутворень. Оскільки до теперішнього часу не отримано повного уявлення про роль експресії VEGF в пухлинних клітинах хворих на ПРМТ, уточнення таких зв'язків матиме значення, як для оцінки прогнозу хвороби, так і для планування тактики індивідуального лікування.

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей експресії VEGF у тканині САкМТ та співставлення результатів з морфологічним варіантом пухлини, її рецепторним гормональним статусом, проліферативним потенціалом та здатністю до апоптозу.

Матеріали та методи. Основу морфологічного та імуногістохімічного досліджень роботи склав операційний матеріал, отриманий від 66 пацієнток з САкМТ, прооперованих у спеціалізованих лікувальних закладах м. Суми та м. Харкова. Визначення первинності ураження МТ проводилося на підставі критеріїв:

- 1) основний осередок пухлини локалізується у МТ і поширюється з ендосальпінксу;
- 2) візуалізується межа інтактного й ураженого пухлиною епітелію труби;
- 3) яєчник та матка є інтактними, а при залученні їх в пухлинний процес МТ вміщує більше неопластичної тканини;
- 4) відсутні злоякісні новоутворення інших локалізацій.

Із парафінових блоків на ротаційному мікротомі готували зрізи завтовшки 3–5 мкм, які розміщували на предметне скло і фарбували розчинами гематоксиліну та еозину за стандартною методикою. Під світловим мікроскопом зрізи досліджували для виявлення загальної морфологічної картини та ступеню гістологічної злоякісності, поширення пухлини (ступінь інвазії в стінку МТ з акцентом на наявність пухлинних клітин у кровоносних і/або лімфатичних судинах, поширення на тазові органи), наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Для проведення імуногістохімічного дослідження на адгезивні скельця розміщували зрізи товщиною 4 мкм, виготовлені з парафінових блоків, які підлягали стандартній депарафінізації та зневодненню у кислолі та спиртах зростаючих концентрацій. Демаскування антигенів проводили у водяній бані при температурі 97–98 °C. Реакцію антиген-антитіло візуалізували з використанням системи детекції «Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» (Thermo scientific, США). Кінцеву візуалізацію проводили діамінобензидином з дофарбовуванням ядер гематоксиліном Масера.

Для встановлення аутогенної стимуляції ангіогенезу вивчали експресію рецепторів VEGF з використанням поліклональних кролячих антитіл (розведення 1:200). Для визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів використовували кролячі моноклональні антитіла до естрогену (клон SP1, розведення 1:400) та прогестерону (клон YR85, розведення 1:400). Для оцінювання проліферативної активності пухлинних клітин використовували кролячі моноклональні антитіла до білка Ki-67 (клон SP6, розведення 1:500). Для вивчення особливостей апоптозу і порушення в системі репарації ДНК ракових клітин використано мишачі моноклональні антитіла до рецепторів bcl-2 (клон 100/D5, розведення 1:100) та p53 (клон SP5, розведення 1:300). Отримані препарати досліджували за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star» (Німеччина) з одночасним цифровим виходом системи зображення «ZEN 2 (blue edition)» (Німеччина) та фотографували цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERc 5s» (Німеччина).

Обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із додатком Attestat 12.0.5. Оцінювання ймовірності розбіжностей порівнюваних показників проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Виявлення й оцінювання характеру зв'язку між показниками проводили за допомогою непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Результати

вважали статистично достовірними зі ступенем ймовірності більше, ніж 95% ($p < 0,05$).

Робота виконана у рамках науково-дослідної теми «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену», №0117U003937.

Результати дослідження. Рівень експресії VEGF оцінювали напівкількісним шляхом (від 0 до 3 балів): 0 балів свідчить про відсутність цитоплазматичної експресії VEGF, 1 бал – слабе цитоплазматичне забарвлення менше, ніж у 10% клітин, 2 бали – слабка чи помірна експресія в 10–50% клітин, 3 бали – виражена та помірна експресія більш, ніж у 50% клітин.

Цитоплазматична експресія VEGF виявлялася безпосередньо, як в пухлинних клітинах, так і в ендотелії судин (рис. 1).

У 58 досліджених випадках (87,9%) була виявлена помірна або сильна цитоплазматична реакція в ендотеліальних клітинах та більш, ніж у 70% пухлинних клітин, які розташовувалися дифузно у всіх полях зору.

Пухлини зі слабкою та помірно вираженою експресією 10–50% неопластичних клітин, яким були притаманні також негативно пофарбовані зони, складали 6 (9,1%) випадків. Фокальна слабка цитоплазматична реакція, яка була наявною менше, ніж у 10% пухлинних клітин та в ендотелії поодиноких судин, спостерігалася у 2 випадках (3%).

Рівень експресії VEGF не залежав від віку та менопаузального статусу жінок ($p > 0,05$). Присутній кореляційний зв'язок між показниками ангіогенезу та ступенем диференціювання неоплазії ($r = 0,24$, $p < 0,05$). Так, при порівнянні рівня експресії VEGF у пухлинах різного ступеня диференціювання встановлено, що із його зниженням рівень експресії VEGF збільшувався та складав $2,4 \pm 0,7$ балів у G1-пухлинах та $2,8 \pm 0,1$ бали у G2-пухлинах. Серед САКМТ найвищий рівень експресії VEGF спостерігався в низькодиференційованих пухлинах та становив у всіх випадках 3 бали, що свідчить про те, що всі G3-пухлини мають вищу вираженість ангіогенезу.

Нами також встановлено взаємозв'язок між експресією VEGF та клінічною стадією захворювання ($r = 0,21$, $p < 0,05$). Крім того, всі випадки метастазування у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалися високою експресією рецепторів VEGF (табл. 1).

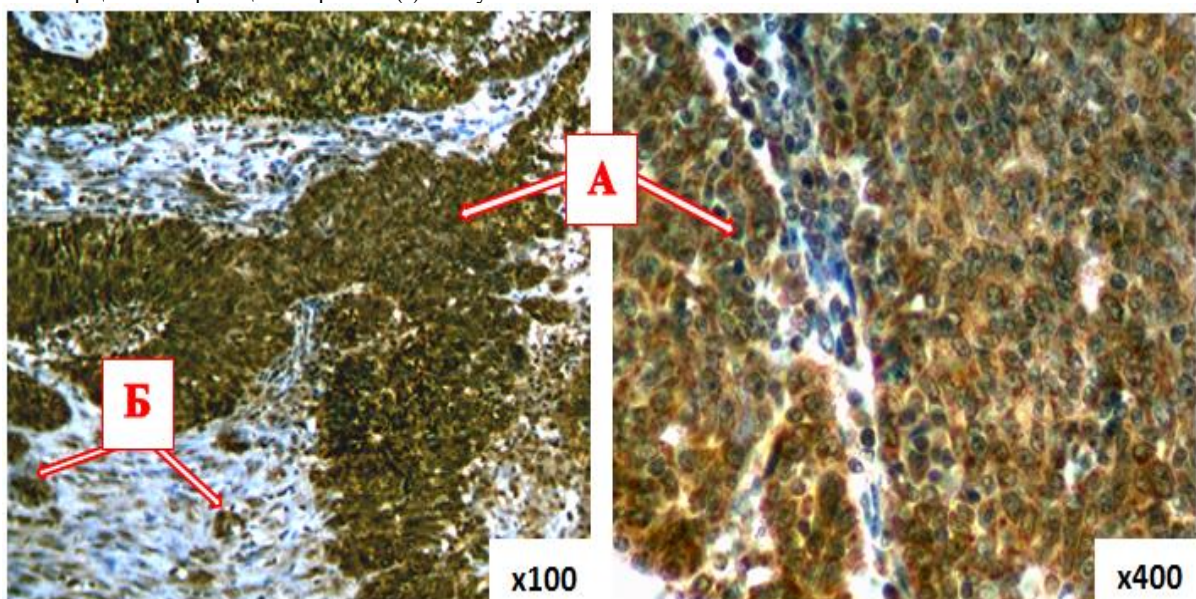


Рис. 1. САКМТ низької диференціації. Виражена цитоплазматична експресія VEGF. А – у пухлинних клітинах; Б – в ендотелії судин. ІГХ дослідження експресії VEGF. 36. $\times 100$, $\times 400$

Таблиця 1

Експресія VEGF у САкМТ залежно від розповсюдженості процесу, наявності метастазів та ступеня диференціювання неоплазії

Критерії оцінки		Кількість випадків VEGF-позитивних пухлин			
		0	1 бал	2 бали	3 бали
Стадія хвороби за класифікацією FIGO	I (n=23)	–	1	6	16
	II (n=16)	–	1	–	15
	III (n=27)	–	–	–	27
Наявність ураження регіональних лімфатичних вузлів	N ₀ (n=47)	–	2	6	39
	N ₁ (n=19)	–	–	–	19
Ступінь диференціювання пухлини	G ₁ (n=10)	–	1	4	5
	G ₂ (n=23)	–	1	2	20
	G ₃ (n=33)	–	–	–	33

При порівнянні результатів імуногістохімічного дослідження стосовно виявлення рецепторів ангіогенезу з іншими маркерами встановлено наявність негативного зв'язку з рівнем експресії ER ($r=-0,25$, $p<0,05$), PR ($r=-0,22$, $p<0,05$). Виявлено слабкий кореляційний зв'язок між експресією VEGF та p53 ($r=0,25$, $p<0,05$). Статистично достовірного взаємозв'язку між експресією рецепторів VEGF та наявністю рецепторів до Ki-67 та bcl-2 не виявлено ($p>0,05$).

Обговорення. У численних наукових публікаціях, які присвячені питанню ПРМТ, описуються переважно поодинокі спостереження цього захворювання [20,21]. Новий погляд на МТ, як першоджерело ряду серозних неоплазій тазових органів, відноситься до початку ХХІ століття, коли серед пацієнтів з BRCA-мутаціями, які зазнали профілактичної аднексектомії, були виявлені дисплазія та інтраепітеліальна карцинома не в яєчнику, а в фібріальному відділі МТ [22]. Показники за системою TNM, а також «класичні» клініко-морфологічні параметри, мають обмежене прогностичне значення при ПРМТ, у зв'язку з чим на сьогоднішній день актуальним є пошук нових прогностичних маркерів. Одним із таких індикаторів є VEGF, визначення якого може посприяти прогнозу та надати додаткову інформацію про біологічну поведінку пухлини: швидкість її росту, здатність до інвазії і метастазування, стійкість до хіміопрепаратів [16–18].

У нашій роботі встановлено, що в більшості хворих (87,9%) була виявлена помірна або сильна цитоплазматична реакція в ендотеліальних клітинах та більше, ніж у 70% пухлинних клітинах, розміщених дифузно в усіх полях зору. Таким чином, можна зауважити, що ангіогенез у тканині САкМТ проходить постійно і дуже інтенсивно, що зумовлює їх швидкий ріст та має несприятливе прогностичне значення.

Ангіогенний потенціал злоякісних пухлин МТ залежав від рівня диференціювання неоплазії ($r=0,24$, $p<0,05$) та клінічної стадії захворювання ($r=0,21$, $p<0,05$). Тобто, у процесі пухлинної прогресії та розповсюдженості неоплазії відбувається підвищення ступеня автономності пухлини та значно зростають показники процесів

ангіогенезу в цих пухлинах. Взаємозв'язок між вираженою експресією VEGF та метастазуванням вказує, про що свідчить залежність розповсюдження ПРМТ від васкуляризації пухлинної тканини.

У цілому стероїд-негативні пухлини МТ характеризувалися більш високим вмістом VEGF. Враховуючи той факт, що висока експресія ER і PR у серозних пухлинах МТ корелює з високим ступенем диференціювання новоутворень та початковими клінічними стадіями захворювання, стає зрозумілим, що при зниженні диференціювання та розповсюдженні неопластичного процесу загальний контроль, в тому числі гормональний, над проліферуючим епітелієм слабшає чи зникає, одночасно супроводжуючись зростанням ендогенного впливу (синтез VEGF) над функціонуванням клітин. Установлено слабкий кореляційний зв'язок між експресією VEGF та p53 ($r=0,25$, $p<0,05$). Таким чином, можна припустити, що мутації p53 роблять пухлинні клітини нечутливими до сигналів, що блокують поділ та апоптоз клітин, але сприяють посиленню ангіогенезу, активуючи синтез VEGF. Статистично достовірного взаємозв'язку між експресією рецепторів VEGF та наявністю рецепторів Ki-67 та bcl-2 у нашому дослідженні не виявлено ($p>0,05$).

Висновки. Ангіогенний потенціал серозної аденокарциноми маткових труб корелює з рівнем дедиференціювання неоплазії, клінічною стадією захворювання, негативним гормональним та p53-позитивним статусом ($p<0,05$). Усі випадки метастазування у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалися високою експресією рецепторів VEGF.

Визначення експресії VEGF можна застосовувати з високим ступенем ймовірності як прогностичний маркер, що визначає швидкість росту новоутворення та ризик метастазування. Крім того, високий ангіогенний потенціал неоплазій актуалізує використання анти-VEGF-терапії, що підвищить ефективність лікування та покращить результати загальної та безрецидивної виживаності пацієнток.

References:

- Sumtsov G. A. Pervichnyiy rak matochnyih trub: / G. A. Sumtsov, D. G. Sumtsov. – Sumyi, Sumyi: Sumskiy gos. un-t – 2015. – 229 S.
- Kessler M. The molecular fingerprint of high grade serous ovarian cancer reflects its fallopian tube origin. / M. Kessler, C. Fotopoulou, T. Meyer. // Int J Mol Sci. – 2013 Mar 25. – Vol. 14, №2. – P. 6571–96.
- The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift / [C. J. 3. Reade, R. M. McVey, A. A. Tone et al.]. // J Obstet Gynaecol Can.. – 2014 Feb. – Vol. 36, №2. – P. 133–40.
- Karst A. M. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube / A. M. Karst, K. Levanon, R. Drapkin. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011 May 3. – Vol. 108, №18. – P. 7547–52.
- Carcinoma of the fallopian tube. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer / [A. P. Heintz, F. Odicino, P. Maisonneuve et al.]. // 2006. – №95 Suppl 1. – P. 145–60.
- Tumor progression, histologic grading and DNA-ploidy as predictive factors of lymphogenous metastasis in primary carcinoma of the Fallopian tube. / [M. Klein, A. H. Graf, A. Rosen et al.]. // Cancer Lett. – 2002 Mar 28. Vol. 177, № 2. – P. 209–14.
- The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. / [F. Medeiros, M.G. Muto, Y. Lee et al.]. // Am J Surg Pathol. – 2006 Feb. Vol. 30, №2. – P. 230–6.

8. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? / [I. Cass, C. Holschneider, N. Datta et al.]. // *Obstet Gynecol.* – 2005 Dec. Vol.106, №6. P. 1327–34.
9. Riska A. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953–97 / A. Riska, A. Leminen, E. Pukkala. // *Int J Cancer.* – 2003 May 1. – Vol.104, №4. – P. 643–5.
10. Alvarado-Cabrero I. Tumours of the Fallopian tube. In *World Health Organization classification of tumors: tumours of the breast and female genital organs.* / I. Alvarado-Cabrero, R. Cheung, A. Caduff. – Lyon: IARC Press, 2003/
11. WHO classification of tumours of the breast. IARC/World health organization classification of tumours. / [S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. J. Schnitt et al.]. – Lyon: WHO Press, 2012.
12. Papunidi M. D. Rak matochnoy truby. Osobennosti diagnostiki i lecheniya (obzor literaturyi) / M. D. Papunidi, E. A. Ulrih. // *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal.* – 2010. – T.4, №40. – S. 67–70.
13. Carcinoma of the fallopian tube: a clinico-pathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors / I. Alvarado-Cabrero, R. H. Young, E. C. Vamvakas, R. E. Scully. // *Gynecol Oncol.* – 1999. – Vol.72. – P. 367–79.
14. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival, and postoperative relapse in non-small-cell lung cancer / [A. Yuan, C. J. Yu, W. J. Chen et al.]. // *J Clin Oncol.* – 2001 Jan 15. – Vol.19. – P. 432–41.
15. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? / [X. Li, C. Lee, Z. Tang et al.]. // *Cell Adh Migr.* – 2009 Oct-Dec. – Vol.3, №4. – P. 322–7.
16. Wang K. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis / K. Wang, H. L. Peng, L. K. Li. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2012. – Vol.13, №11. – P. 5665–9.
17. Can vascular endothelial growth factor and microvessel density be used as prognostic biomarkers for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. [Электронный ресурс] / [Y. Wang, X. Yao, J. Ge et al.] // *Scientific World Journal.* – 2014. Rezhym dostupu do resursu: doi: 10.1155/2014/102736.
18. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy / [K. Hata, Y. Watanabe, H. Nakai et al.]. // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol.31, №2. – P. 31–7.
19. What is the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with recurrent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal malignancies? / [X. Cheng, J. W. Moroney, C. F. Levenback et al.]. // *J Chemother.* – 2009 Nov. – Vol.21, №5. – P. 566–72.
20. Improved survival for fallopian tube cancer: a comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer [Электронный ресурс] / [S. L. Wethington, T. J. Herzog, V. E. Seshan et al.] // *Cancer* Dec 15. – 2008. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1002/cncr.23957.
21. Small fallopian tube carcinoma with extensive upper abdominal dissemination: a case report / C. Oliveira, H. Duarte, C. Bartosch, D. Fernandes. // *J Med Case Rep.* – 2013. – Vol.7. – P. 252.
22. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations / [R. P. Zweemer, P. J. vanDiest, R. H. Verheijen et al.]. // *Gynecol Oncol.* – 2000. – Vol.76, №1. – P. 45–50.

УДК 618.12-005-006.6-091.8-074:577.112:575.113.2

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ VEGF В ТКАНИ СЕРОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ МАТОЧНЫХ ТРУБ

Гирявенко Н.И., Лындин Н.С., Сикора В.В., Гирявенко Д.Р., Романюк А.Н.

Сумской государственный университет, медицинский институт, кафедра патологической анатомии, г. Сумы, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903
ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-0223-9202, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Целью исследования стало изучение особенностей экспрессии VEGF в ткани серозной аденокарциномы маточных труб (САкМТ) и сопоставление результатов с ее клинико-морфологическими особенностями и рецепторным статусом неопластической ткани.

Методы. Морфологические и иммуногистохимические исследования проведены на операционном материале, полученном от 66 пациенток с САкМТ, прооперированных в специализированных лечебных учреждениях. Для установления аутогенной стимуляции ангиогенеза изучали экспрессию рецепторов VEGF с использованием поликлональных кроличьих антител и ее взаимосвязь с маркерами пролиферации (Ki-67), апоптоза (p53, bcl-2) и гормонального статуса ткани (ER, PR).

Результаты исследования. Ангиогенный потенциал САкМТ коррелирует с уровнем дедифференцировки неоплазии, клинической стадией заболевания, негативным статусом ткани к рецепторам стероидных гормонов, ее p53-позитивным статусом ($p < 0,05$). Все случаи метастазирования в регионарные лимфатические узлы сопровождались высокой экспрессией рецепторов VEGF.

Выводы. Определение экспрессии VEGF можно применять с высокой степенью вероятности как прогностический маркер, что определяет скорость роста, прогрессирования новообразования и риск метастазирования.

Ключевые слова: серозная аденокарцинома, маточная труба, ангиогенез, VEGF.

UDC 618.12-005-006.6-091.8-074:577.112:575.113.2

PROGNOSTIC VALUE OF VEGF EXPRESSION IN TISSUES OF SEROUS ADENOCARCINOMA OF FALLOPIAN TUBES

N.I. Hyriavenko, M.S. Lyndin, V.V. Sikora, D.R. Hyriavenko, A.M. Romaniuk

Sumy State University, Medical Institute, Department for Pathology, Sumy, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903
ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-0223-9202, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Abstract. In spite of significant progress in the study of malignant neoplasms, primary cancer of the fallopian tubes remains an understudied disease. There is increasing evidence of serous fallopian tube, ovary, peritoneum and mammary gland cancer with gene mutations. In practical oncogynecology, an analysis of immunohistochemical markers is of great importance, which provides important information about tumor tissue and allows determining the prognosis of the disease.

The aim of the research was to study the features of VEGF expression in the tissue of the serous adenocarcinoma of the fallopian tubes (SAFT) and compare the results to the receptor hormonal status, proliferative potential, and markers of apoptosis in the tumor. Till now no complete picture of the role of VEGF expression in tumor cells in patients with serous adenocarcinoma of fallopian tubes has been received, the clarification of such relationships will be important both for assessing the prognosis of the disease and for planning the tactics of individual treatment.

Methods. Morphological and immunohistochemical reserches were performed on the surgical material received from 66 patients with SAFT operated in specialized medical institutions. For the determination of autogenic stimulation of angiogenesis, the expression of VEGF receptors using polyclonal rabbit antibodies and its relationship with the markers of proliferation (Ki-67, clone SP6), apoptosis (p53, clone SP5 and bcl-2, clone 100/D5) and hormonal

status tumor (ER, clone SP1 and PR, clone YR85) was studied.

Research results. Most patients with SAFT (87.9%) had moderate or severe cytoplasmic reactions in endothelial cells and more than 70% of tumor cells located diffusively in the field of vision. Tumors with weak and moderate focal expression of 10-50% of neoplastic cells, which also had negative stained zones, accounted for 6 (9.1%) cases. Focal weak cytoplasmic reaction that was present in less than 10% of tumor cells and in the endothelium of single vessels was observed in 2 cases (3%). We determined that the angiogenic potential of malignant tumors of FT depended on the degree of differentiation of neoplasia ($r=0.24$, $p<0.05$) and the clinical stage of the disease ($r=0.21$, $p<0.05$). All cases of metastasis in regional lymph nodes were accompanied by high expression of VEGF receptors. There was a negative correlation with the level of expression of ER ($r=-0.25$, $p<0.05$) and PR ($r=-0.22$, $p<0.05$). There is a weak correlation between the expression of VEGF and p53 ($r=0.25$, $p<0.05$). There was no statistically significant relationship between expression of VEGF receptors and the presence of receptors for Ki-67 and bcl-2 ($p>0.05$).

Conclusions. The VEGF expression can be used with high probability as prognostic markers that determine the rate of growth of the tumor and the risk of metastasis. In addition, the high angiogenic potential of neoplasia will allow the use of anti-VEGF therapy, which will increase the effectiveness of treatment and improve the overall recovering of patients.

Keywords: serous adenocarcinoma, fallopian tube, angiogenesis, VEGF.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2018 р.