Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)
2015. Volume 5. Issue 6

ID: 2015-06-1276-A-5304 Оригинальная статья

Понукалин А.Н., Захарова Н.Б.

Роль «включения и выключения» ангиогенеза у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП)

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Введение

Одним из основных свойств опухолевого роста при РМП является их способность к инвазии в окружающие ткани и метастазированию в отдаленные органы [1, 2]. Эти особенности, как показали исследования, выполненные И.Фолкманом (1995-1971гг.), имеют в своей основе активацию ангиогенеза [6,7,8,9,11]. Основной причиной усиления образования новых капилляров из ранее существующих путем пролиферации и миграции эндотелиальных клеток становится гипоксия опухолевой ткани [3,10]. Она через экспрессию индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) и полипептидов ангиогенеза приводит к нарушению баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, развивается «включение ангиогенеза» с дальнейшем ремоделированием сосудистого русла и активацией лимфангиогенеза [3, 11]. Одновременно в тканях при гипоксии происходит усиление васкулогенеза [3]. Его активация вызывает формирование сети эндотелиальных клеток de novo из гематопоэтических клеток или эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) [4]. Не менее важным участником опухолевого ангиогенеза становятся тромбоциты. В альфа-гранулах их скелетов содержатся такие регуляторы ангиогенеза, как VEGF A, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), основной FGF (BFGF), инсулиноподобный ростовой фактор, ангиопоэтин 1 , сфингозин-1-фосфат и матриксные металлопротеиназы [5].

Исследование ангиогенеза в тканях и биологических жидкостях при РМП в настоящее время рассматривается как показатель, коррелирующий с неблагоприятным прогнозом, агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и снижением выживаемости каждого конкретного больного. Данные исследования представляют собой основу для разработки малоинвазивного, простого, широко внедряемого в клиническую практику метода оценки степени изменения активности ангиогенеза у конкретного больного МИРМП, позволяющего оптимизировать тактику его оперативного и консервативного лечения, добиться увеличения срока его жизни.

Материалы и методы

Обследованы 116 человек, в числе которых 96 больных МИРМП до и до двух лет после оперативного вмешательства и 20 практически здоровых лиц. В этот период времени чаще отмечаются рецидивы заболевания и метастазирование. При гистологическом исследовании у всех больных диагностирован переходноклеточный рак.

Опухоли имели следующие градации: G1 – 33; G2 – 34; G3 – 29. У 81 пациента выполнена цистэктомия, у 12 - открытая резекция мочевого пузыря и у трех паллиативные операции. Все пациенты были разделены на пять групп: 1 группа - практически здоровые лица от 21 до 24 лет; 2 группа - до операции 59 больных МИРМП со стадией T2a-bN0M0; 3 группа - до операции 37 пациентов МИРМП со стадией T3b-T4 N0-1M0-1; 4 группа - после операции15 пациентов со стадией T3b- T4 N0-1M0-1 с выявленными метастазами и рецидивами заболевания; 5 группа - после операции 18 пациентов со стадией T2a-bN0M0 с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование. До оперативного вмешательства исследование крови проведено у 59 больных МИРМП со стадией T2a-bN0M0 (группа 2), и у 37 пациентов МИРМП со стадией T3b-T4 N0-1M0-1 (группа 3). Повторное исследование биомаркеров проведено у 33 пациентов(4 и 5 группы) через 12-24 месяца после оперативного вмешательства.

У всех обследованных лиц одновременно получали из венозной крови сыворотку и плазму с помощью пробирок для забора крови «Vacuette» с разными двумя типами химических наполнителей. Для получения сыворотки использовались пробирки активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем; при выделении плазмы применяли пробирки К3ЭДТА . Для определения концентрации VEGF A в сыворотке и плазме крови использовали наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «VEGF – ИФА – БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест. В сыворотке крови определяемое содержание представляет собой его суммарное количество в тромбоцитах, эндотелиальных прогенеторных клетках , также фракцию, экспрессируемую в кровоток опухолевыми клетками. Считали, что в плазме содержится VEGF A, вырабатываемый эндотелиальными прогенеторными клетками и опухолевыми клетками. Разница уровней VEGF A сыворотки и плазмы представляла собой фракцию VEGF, выделяемую тромбоцитами.

Для математического и статистического анализов полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. В процессе статистической обработки использовались методы непараметрического анализа, который включал в себя вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий (U) Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены на рис.1.

 © Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

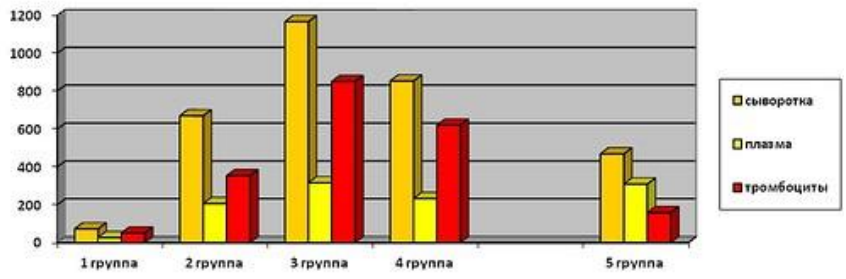

Рис. 1. Содержание VEGF(нг/мл) в сыворотке, плазме, тромбоцитах у больных МИРМП: до операции больные со стадией T2a-bNOMO иT3b-T4 N0-1M0-1(2 и 3-я группы)и после операции с выявленными метастазами и рецидивами заболевания (4-я группа) - «включение» опухолевого ангиогенеза - нарастание содержания VEGF в сыворотке и тромбоцитах; после операции пациенты с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование (5 группа) - «выключение» опухолевого ангиогенеза - снижение уровняVEGF в сыворотке и тромбоцитах и нарастание его уровня в плазме.

Установлено, что «включение» опухолевого ангиогенеза имело место до операции у больных МИРМП со стадией T2a-bN0M0 (2-я группа),со стадией T3b-T4 N0-1M0-1(3-я группа) и после операции с выявленными метастазами и рецидивами заболевания (4-я группа). У больных данных групп выявлено наиболее значимое нарастание содержания VEGF A в сыворотке и тромбоцитах крови. «Выключение» опухолевого ангиогенеза в виде понижения содержания VEGF A в сыворотке и тромбоцитах крови при нарастании его уровня в плазме выявлено у пациентов МИРМП в послеоперационном периоде с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование (5-я группа) в сыворотке и тромбоцитах крови. Подъём уровня VEGF A в сыворотке, плазме, тромбоцитах крови до операции и в послеоперационном периоде у больных МИРМП происходил одновременно с увеличением глубины инвазии опухоли при выходе ее за пределы органа, нарастание уровня уровня VEGF A в сыворотке, плазме, тромбоцитах крови можно считать одной из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухолевой ткани. Это происходило на фоне выброса в кровоток VEGF A из ЭПК (подъема его содержания в плазме), что, возможно, обеспечивало более высокий уровень процессов опухолевого ремоделирования сосудистого русла. Снижение уровня VEGF A в сыворотке, тромбоцитах в послеоперационном периоде у больных МИРМП с отсутствием клинических данных за рецидив и метастазирование становилось одним из признаков снижения активности опухолевого роста.

Таким образом рост и прогрессирование РМП сопровождается выраженным увеличением содержания VEGF A в сыворотке и плазме, а также его расчетной фракции тромбоцитов. Данные изменения уровня VEGF A в крови является одной из характеристик «включения» ангиогенеза и сопровождаются у больных МИРМП клиническими проявлениями активации опухолевого роста, развития рецидива и процессов метастазирования.

Выводы

1. Исследование содержания VEGF A сыворотки, плазмы и тромбоцитов крови можно считать одним из лабораторных показателей «включения» и «выключения» ангиогенеза у больных МИРМП до и после оперативного вмешательства.
2. Подъём уровня VEGF A в сыворотке, плазме, тромбоцитах крови до операции и в послеоперационном периоде у больных МИРМП коррелирует с глубиной инвазии опухоли, является одной из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухолевой ткани
3. Падение уровня VEGF A в сыворотке, тромбоцитах и подъем его в плазме крови в послеоперационном периоде у больных МИРМП сопровождается снижением активности клинических проявлений опухолевого роста.

Литература

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака мочевого пузыря. //Практическая онкология. – 2003. – Т.4. – №4. С. 191-195.
2. Мационис, Э. Я. . Ягубянц Ю. Т., Медведев В. Л. Молекулярная биология рака мочевого пузыря: дань моде или необходимость? // Практическая онкология. – 2004. - № 2. - С. 64-66.
3. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза / М. В. Мнихович, Д.Гершзон, М.Брикман и соавт. //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – Т.1. – № 3. – С.63-65.
4. AsaharaT., Isner J.M. Endothelial progenitor cells for vascular regeneration. 2002, J. Hematother. Stem Cell Res., 11(2), p. 171-8.
5. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemi revascularization . 2005 / A. Brill, O. Dashevsky, J. Rivo et al //Cardiovasc Res. Jul 1;67(1):30-8.
6. Folkman J. Angiogenesis: therapeutic implications. 1971 //N. Engl. J. Med., v.285, pp.l182-1186.
7. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis .2002 //Semin. Oncol.,2002., V. 29. p. 15–18.
8. Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? 2007, Journal of Pediatric Surgery - J PEDIAT SURG , vol. 42, no. 1, pp. 1-11.
9. Jeon S.H., Lee S.J., Chang S.G. Clinical significance of urinary vascular endothelial growth factor in patients with superficial bladder tumors. 2001, Oncology Rep., 8(6), p. 1265-7.
10. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schauber J Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis–a possible target for novel therapies?2010, J. Dermatol Sci,58:171–176
11. Streeter E.H., Harris A.L. Angiogenesis in bladder cancer — prognostic marker and target for future therapy. 2002, Surgical Oncology, 11, p. 85-100.