

Морфологическая оценка сосудистого микроокружения плоскоклеточных карцином легкого

А.А. Епишкина¹, А.М. Авдалян¹, Е.В. Гребенкин¹, Д.С. Кобяков², Д.Н. Проценко¹, О.В. Зайратьянц³

¹ ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Когалымская городская больница, Когалым, Россия

³ ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), в том числе плоскоклеточная карцинома, составляет 80% всех случаев рака легкого. Для лечения НМРЛ в настоящее время существуют антиангиогенные препараты. Однако не определены прогностические биомаркеры для отбора пациентов, которым могла бы помочь данная терапия. Цель исследования – оценка корреляции между плотностью сосудистого микроокружения опухоли и ее размером, а также между плотностью опухолевых лимфатических сосудов и наличием/отсутствием метастазов в ипсилатеральные перибронхиальные лимфоузлы.

Материалы и методы. Пациенты с морфологически верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак легкого» разделены на группы в зависимости от стадии онкологического процесса: группа 1 (стадия I, n=15) и группа 2 (стадия II, n=15). Выполнялось морфометрическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и иммуногистохимическими методами с использованием антител, специфических и чувствительных для кровеносных (CD34) и лимфатических сосудов (Podoplanin). Оценку плотности сосудов проводили по методике Чокле. Использовался количественный метод оценки плотности сосудов в абсолютных цифрах на площади 0,73 мм² при ×200 (оценивали три поля зрения с последующим расчетом медианы показателя плотности сосудов).

Результаты. Медиана плотности сосудов микроциркуляторного русла составила в группе 1 и группе 2 в интратуморозной зоне 9,67 (8,67; 10,33) и 10,33 (9,67; 11,67), в перитуморозной – 12 (11,33; 12,67) и 16,33 (15,67; 19,67), соответственно. Медиана плотности лимфатических сосудов составила в группе 1 и группе 2 в интратуморозной зоне 1,5 (1; 2) и 2 (1,67; 3,75), в перитуморозной – 2 (1,92; 2,75) и 3,33 (2,67; 4), соответственно. Выявлена корреляция между размером опухоли и плотностью сосудов микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне (p<0,05) и между плотностью лимфатических сосудов перитуморозной зоны и присутствием метастазов в перибронхиальных лимфатических узлах (p<0,05).

Заключение. Особенности сосудистого микроокружения опухоли играют роль в прогрессировании плоскоклеточной карциномы легкого.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак легкого, сосудистое микроокружение опухоли, плотность сосудов опухоли

Для корреспонденции: Анна Алексеевна Епишкина. E-mail: afina-nn@mail.ru

Для цитирования: Епишкина А.А., Авдалян А.М., Гребенкин Е.В., Кобяков Д.С., Проценко Д.Н., Зайратьянц О.В. Морфологическая оценка сосудистого микроокружения плоскоклеточных карцином легкого. Клини. эксп. морфология. 2022;11(2):54–62. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.54-62.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.01.2022. Получена после рецензирования 24.01.2022. Принята в печать 28.02.2022.

Morphological assessment of the vascular microenvironment of squamous cell carcinomas of lung

А.А. Epishkina¹, А.М. Avdalyan¹, Е.В. Grebenkin¹, Д.С. Kobayakov², Д.Н. Protsenko¹, О.В. Zayratyants³

¹ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Kogalym City Hospital, Kogalym, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC), including squamous cell carcinoma, accounts for 80% of all lung cancers. Anti-angiogenic drugs are currently available for NSCLC treatment. However, there are no predictive biomarkers for selecting patients who could benefit from this therapy. The aim of

the study was to assess the correlation between the density of the tumor vascular microenvironment and the tumor size, as well as between the density of tumor lymphatic vessels and the presence or absence of metastases in the ipsilateral peribronchial lymph nodes.

Materials and methods. Patients with a morphologically verified diagnosis of squamous cell lung carcinoma were divided into 2 groups depending on the stage of cancer: group 1 (stage I, n=15) and group 2 (stage II, n=15). We performed a morphometric study of histological slides stained with hematoxylin and eosin and antibodies to CD34 and Podoplanin (specific and sensitive markers to blood and lymphatic vessels, respectively) with immunohistochemical methods. Vascular density was assessed according to the Chalkley method. We quantitatively evaluated the density of blood vessels in absolute numbers on a 0.73-mm² area with a magnification of ×200 (three fields of view were evaluated with subsequent calculation of the mean blood vessels density).

Results. The median of vascular density of the microvasculature was 9.67 (8.67; 10.33) and 10.33 (9.67; 11.67) in the intratumoral zone in group 1 and group 2, respectively. In the peritumoral zone, it was 12 (11.33; 12.67) for group 1 and 16.33 (15.67; 19.67) for group 2. The median density of lymphatic vessels in group 1 and group 2 in the intratumoral zone amounted to 1.5 (1; 2) and 2 (1.67; 3.75), respectively; whereas in the peritumoral zone, this parameter was 2 (1.92; 2.75) and 3.33 (2.67; 4) for groups 1 and 2, respectively. We found a correlation between tumor size and vascular density of the microvasculature in the peritumoral zone ($p<0.05$) and between the density of lymphatic vessels in the peritumoral zone and the presence of metastases in the peribronchial lymph nodes ($p<0.05$).

Conclusion. Features of the vascular microenvironment of the tumor contribute to the progression of squamous cell carcinoma of the lung.

Keywords: squamous cell lung cancer, tumor vascular microenvironment, tumor vascular density

For correspondence: Anna A. Epishkina. E-mail: afina-nn@mail.ru

For citation: Epishkina A.A., Avdalyan A.M., Grebenkin E.V., Kobayakov D.S., Protsenko D.N., Zayratyants O.V. Morphological assessment of the vascular microenvironment of squamous cell carcinomas of lung. Clin. exp. morphology. 2022;11(2):54–62 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.54-62.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13.01.2022. **Received in revised form** 24.01.2022. **Accepted** 28.02.2022.

Введение

Злокачественные новообразования легких являются одними из самых распространенных среди опухолевой патологии. Так, за период с 2009 по 2019 год распространенность данной патологии в России увеличилась с 83,6 до 100,5 на 100 тыс. населения [1]. По данным международных статистических исследований, рак легких среди всех злокачественных новообразований – ведущая причина смерти у мужчин и вторая ведущая причина смерти (после рака молочной железы) у женщин [2]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80% всех случаев рака легких, и только 20–25% пациентов с данной гистологической формой характеризуются 5-летней выживаемостью независимо от стадии [3]. Плоскоклеточная карцинома является одним из гистологических подтипов НМРЛ, который также включает в себя аденокарциному и крупноклеточный рак [4]. Несмотря на клинические улучшения, полученные при применении таргетной или иммунотерапии, у большинства пациентов в конечном счете возникает первичная или вторичная резистентность, что обуславливает неэффективность проводимого лечения. После появления иммунотерапии уделяется внимание изменениям сосудистого микроокружения опухоли [5]. Ангиогенез – прорастание новых сосудов из существующей сосудистой сети – долгое время

считался признаком злокачественного новообразования [6] и предпосылкой для роста опухолей более 1–2 мм³ в диаметре и их распространения [7]. Для лечения НМРЛ существуют одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) антиангиогенные препараты, нацеленные на рецепторную систему фактора роста эндотелия сосудов, с эффектами, превосходящими действие неангиогенных ингибиторов, согласно недавнему обзору, выполненному S. Hong et al. [8]. Однако не определены прогностические биомаркеры для отбора пациентов, которым могла бы помочь данная терапия [9]. К тому же известно, что в ряде случаев эффективность антиангиогенной терапии оказывается ограниченной в связи с особенностями сосудистого микроокружения опухоли, которые еще недостаточно изучены [10]. Таким образом, актуальной задачей является изучение биологического поведения опухолей легкого, в том числе плоскоклеточных карцином, в зависимости от особенностей их сосудистого микроокружения.

Цель исследования – оценка корреляции между плотностью сосудистого микроокружения опухоли и ее размером, а также между плотностью опухолевых лимфатических сосудов и наличием/отсутствием метастазов в ипсилатеральные перибронхиальные лимфоузлы.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе патологоанатомического отделения московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка». В исследование вошли пациенты ($n=30$) с впервые выявленным морфологически верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак легкого» со стадией онкологического процесса I (pT1a pN0, pT1b pN0, pT2a pN0) и II (pT1a pN1, pT1b pN1, pT2a pN1, pT2b pN0) (согласно классификации НМРЛ по системе TNM, 8-е издание, 2017), которые были распределены по этому признаку в группу 1 ($n=15$) (стадия I) и группу 2 ($n=15$) (стадия II). Выбор данных стадий обусловлен тем, что эти опухоли являются операбельными и отличаются лучшим прогнозом в отличие от новообразований на более поздних стадиях [11]. В настоящем исследовании не проводилось распределение пациентов по группам в зависимости от степени злокачественности опухоли в связи с небольшим объемом выборки.

С целью оценки сосудистого микроокружения опухоли выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием антител против CD34 (мышинные моноклональные антитела против CD34 – клон QVEnd/10) (Ventana, США) для кровеносных сосудов и Podoplanin (D2-40) (мышинные моноклональные антитела против Podoplanin – клон D2-40) (Cell Marque, США) для лимфатических сосудов.

Для анализа особенностей сосудистого микроокружения опухоли выполнялось морфометрическое исследование гистологических препаратов, окрашенных иммуногистохимическими методами с использованием антител, специфических и чувствительных для кровеносных – CD34 QVEnd/10 (Ventana, США) и лимфатических сосудов – Podoplanin D2-40 (Cell Marque, США). Морфометрическое исследование проводили на сканах гистологических препаратов. Оценивали следующие параметры: 1) плотность кровеносных сосудов в центре (интратуморозная зона) и по периферии (перитуморозная зона) опухолевого поля; 2) плотность лимфатических сосудов в центре (интратуморозная зона) и по периферии (перитуморозная зона) опухолевого поля. Под перитуморозной зоной принималась область на расстоянии от 17 мкм до 170 мкм от края опухоли при увеличении микроскопа $\times 200$. С целью объективизации оценки использовалась программа Image J. Основываясь на методе оценки сосудистой плотности Chalkley Count [12], при малом увеличении в репрезентативных срезах опухоли, окрашенных иммуногистохимическими методами, в центре и по периферии были отобраны три наиболее васкуляризованные области – «горячие точки». Использовался количественный способ оценки плотности сосудов в абсолютных цифрах на площади $0,73 \text{ мм}^2$ при $\times 200$ (оценивали три поля зрения, а затем рассчитывали медиану и квартильные размахи). Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакетов прикладных программ Microsoft

Excel и Statistica 10. Нормальность распределения выборки исследуемых параметров определяли по методу Колмогорова–Смирнова. Выборки в настоящем исследовании не отвечали критериям нормального распределения, поэтому описание количественных характеристик представлено в виде медианы и первого и третьего квартилей – Me (25%; 75%). С целью статистической оценки связи между исследуемыми параметрами применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для статистического анализа качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона. Уровнем статистической значимости был принят показатель 0,05.

Результаты

В группу 1 (стадия I) и в группу 2 (стадия II) были включены по 15 случаев гистологически верифицированных плоскоклеточных карцином легких. Медиана максимального размера опухоли в группе 1 составила 20 мм (15; 22), в группе 2 – 32 мм (30; 40). В группе 2 в 10 случаях (10/15) имели место метастазы в ипсилатеральные перибронхиальные лимфоузлы.

Медиана плотности кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в исследуемых группах при плоскоклеточном раке легкого представлена в таблице 1.

Результаты гистологического и морфометрического исследования демонстрируют наличие корреляции между размером плоскоклеточной карциномы и плотностью кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне как при стадии опухолевого процесса I, так и при стадии II (рис. 1 и 2).

Статистическое исследование с использованием коэффициента корреляции рангов Спирмена (r) выявило статистически значимую взаимосвязь между размером опухоли и плотностью кровеносных сосудов микроциркуляторного русла периферической зоны (инвазивного компартмента) при плоскоклеточном раке легкого ($p < 0,05$) (табл. 2).

Взаимосвязь между плотностью кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в интратуморозной зоне и размером опухоли не выявлена ни при стадии опухолевого процесса I, ни при стадии II, что продемонстрировано на рисунках 3 и 4.

Корреляция размеров опухоли и плотности кровеносных сосудов микроциркуляторного русла интратуморозной зоны при плоскоклеточном раке легкого оказалась статистически незначимой при применении коэффициента корреляции рангов Спирмена (r) ($p > 0,05$) (табл. 2).

На рисунке 5 продемонстрирован пример распределения плотности кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в пери- и интратуморозной зоне плоскоклеточной карциномы.

Медиана плотности лимфатических сосудов в исследуемых группах при плоскоклеточном раке легкого представлена в таблице 3.

Таблица 1 | Table 1

Медиана плотности кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в интра- и перитуморозной зоне в исследуемых группах | Median density of blood vessels of the microvasculature in the intra- and peritumoral zones in the studied groups

Группы Groups	Интра-туморозная зона Intratumoral zone Me (25%; 75%)	Перитуморозная зона Peritumoral zone Me (25%; 75%)
Группа 1 Group 1	9,67 (8,67; 10,33)	12 (11,33; 12,67)
Группа 2 Group 2	10,33 (9,67; 11,67)	16,33 (15,67; 19,67)

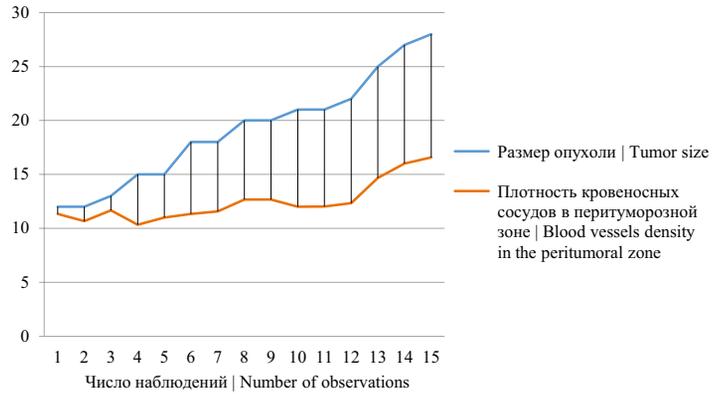


Рис. 1. Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне плоскоклеточной карциномы легкого (стадия I)

Fig. 1. Blood vessels in the microvasculature in the peritumoral zone of squamous cell carcinoma of the lung (stage I)

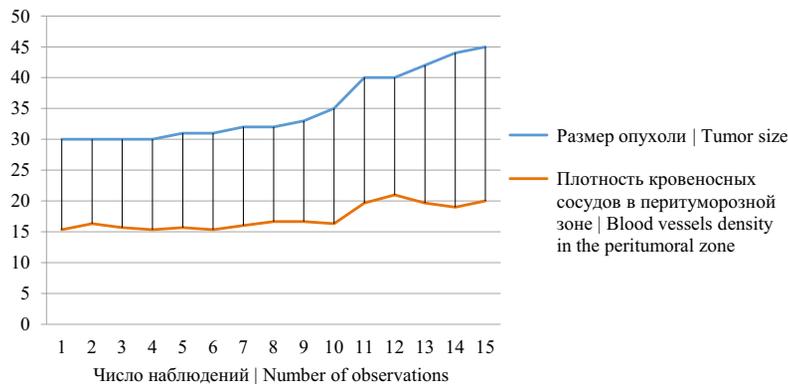


Рис. 2. Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне плоскоклеточной карциномы легкого (стадия II)

Fig. 2. Microcirculatory blood vessels in the peritumoral zone of squamous cell carcinoma of the lung (stage II)

Таблица 2 | Table 2

Оценка статистической значимости зависимости плотности кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в пери- и интра-туморозной зоне опухоли от размера опухоли | Assessment of the statistical significance of the dependence of the blood vessels density of the microvasculature in the peri- and intratumoral zones of the tumor depending on the tumor size

Стадия заболевания Stage	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена Spearman's rank correlation coefficient	p-значение p-value
Корреляция между размером опухоли и плотностью кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне опухоли Correlation between the tumor size and density of blood vessels of the microvasculature in the peritumoral zone of the tumor		
Стадия I Stage I	0,820	<0,05
Стадия II Stage II	0,838	<0,05
Корреляция между размером опухоли и плотностью кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в интра-туморозной зоне опухоли Correlation between the tumor size and density of blood vessels of the microvasculature in the intratumoral zone of the tumor		
Стадия I Stage I	0,322	>0,05
Стадия II Stage II	0,173	>0,05

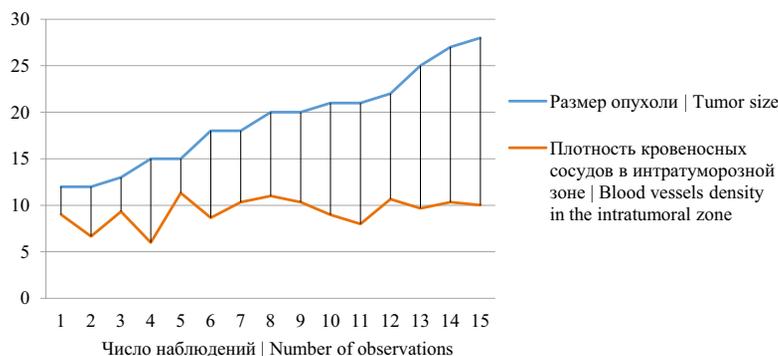


Рис. 3. Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла в интратуморозной зоне плоскоклеточной карциномы легкого (стадия I)

Fig. 3. Microcirculatory blood vessels in the intratumoral zone of squamous cell carcinoma of the lung (stage I)

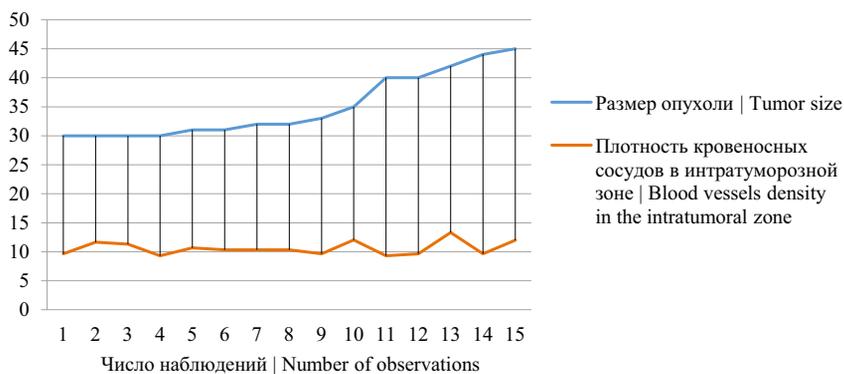


Рис. 4. Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла в интратуморозной зоне плоскоклеточной карциномы легкого (стадия II)

Fig. 4. Microcirculatory blood vessels in the intratumoral zone of squamous cell carcinoma of the lung (stage II)

Таблица 3 | Table 3

Медиана плотности лимфатических сосудов в интра- и перитуморозной зоне в исследуемых группах | Median density of lymphatic vessels in the intra- and peritumoral zones in the studied groups

Группы Groups	Интратуморозная зона Intratumoral zone Me (25%; 75%)	Перитуморозная зона Peritumoral zone Me (25%; 75%)
Группа 1 Group 1	1,5 (1; 2)	2 (1,92; 2,75)
Группа 2 Group 2	2 (1,67; 3,75)	3,33 (2,67; 4)

Таблица 4 | Table 4

Оценка статистической значимости зависимости плотности лимфатических сосудов в пери- и интратуморозной зоне опухоли от размера опухоли | Evaluation of the statistical significance of the dependence of lymphatic vessels density in the peri- and intratumoral zones of the tumor on the tumor size

	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена Spearman's rank correlation coefficient	p-значение p-value
Корреляция между размером опухоли и плотностью лимфатических сосудов в перитуморозной зоне Correlation between the tumor size and density of lymphatic vessels in the peritumoral zone		
Группа 1 Group 1	0,067	>0,05
Группа 2 Group 2	0,031	>0,05
Корреляция между размером опухоли и плотностью лимфатических сосудов в интратуморозной зоне Correlation between tumor size and density of lymphatic vessels in the intratumoral zone		
Группа 1 Group 1	0,025	>0,05
Группа 2 Group 2	0,021	>0,05

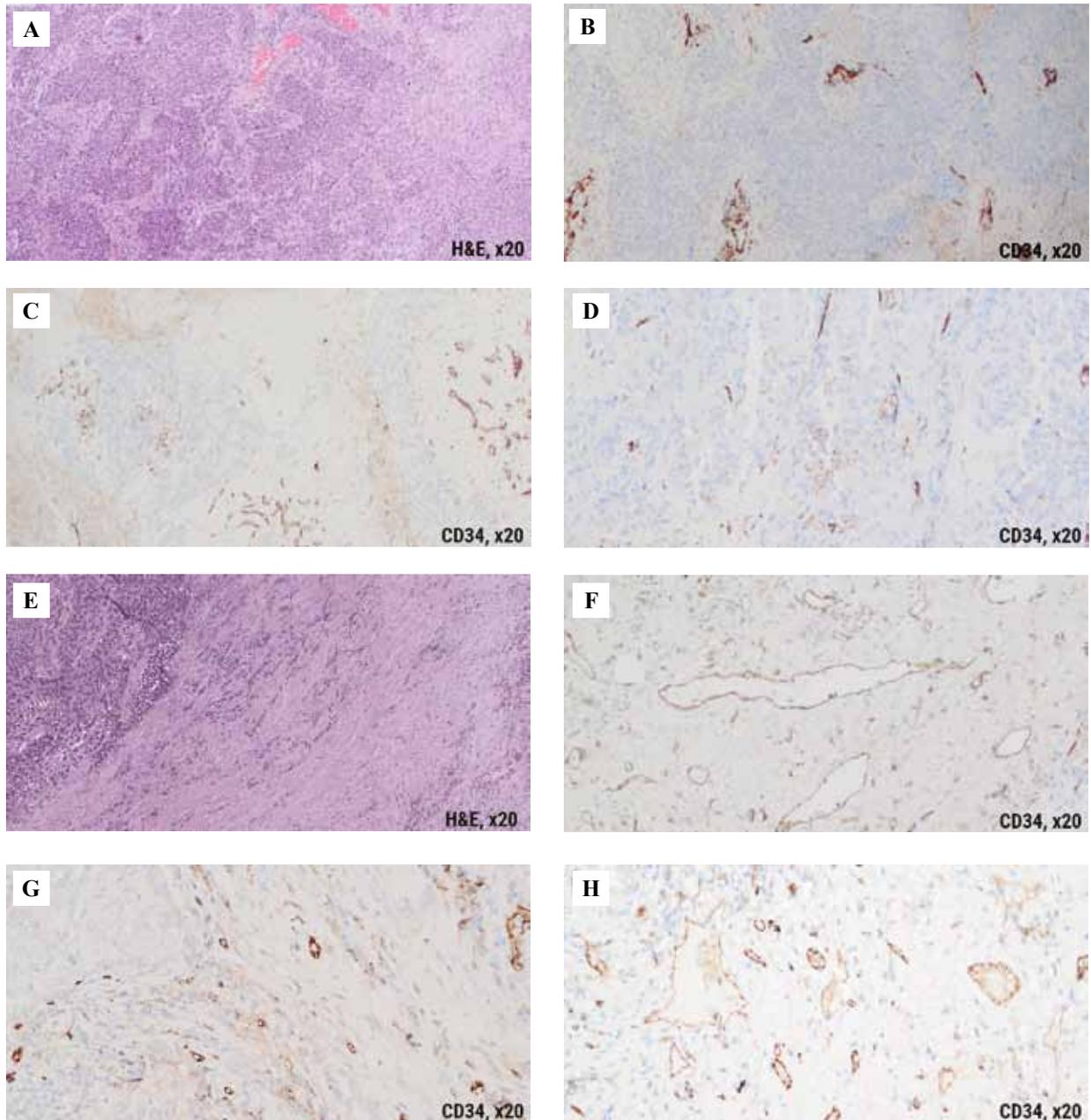


Рис. 5. Распределение плотности кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в пери- и интраопухолевой зоне плоскоклеточной карциномы: А, В, С, D – интраопухолевая зона; Е, F, G, H – перитуморозная зона. А, Е – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; В, С, D, F, G, H – иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD34, $\times 200$

Fig. 5. Distribution of the blood vessels density of the microvasculature in the peri- and intratumoral zone of squamous cell carcinoma of the lung: A, B, C, D – intratumoral zone; E, F, G, H – peritumoral zone. A, E – H&E stain, $\times 200$; B, C, D, F, G, H – immunohistochemical assay with CD34 antibody, $\times 200$

Было показано отсутствие статистически значимой взаимосвязи между размером опухоли и плотностью лимфатических сосудов интра- и перитуморозной зон при плоскоклеточном раке легкого при использовании коэффициента корреляции рангов Спирмена (r) ($p > 0,05$) (рис. 6, табл. 4).

Статистическое исследование с использованием качественного критерия χ^2 Пирсона выявило наличие

статистически значимой взаимосвязи между плотностью лимфатических сосудов перитуморозной зоны и присутствием метастазов в перибронхиальных лимфатических узлах ($p < 0,05$) и отсутствие корреляции между плотностью лимфатических сосудов интраопухолевой зоны и присутствием метастазов в перибронхиальных лимфатических узлах ($p > 0,05$) при плоскоклеточном раке легкого (табл. 5).

Распределение случаев в зависимости от плотности лимфатических сосудов в пери- и интратуморозной зоне и наличия/отсутствия метастазов в ипсилатеральных перибронхиальных лимфоузлах | Distribution of cases depending on the lymphatic vessels density in the peri- and intratumoral zones and the presence / absence of metastases in the ipsilateral peribronchial lymph nodes

Плотность лимфатических сосудов (перитуморозная зона) Density of lymphatic vessels (peritumoral zone)	Результативный признак (наличие метастазов) Effective sign (presence of metastases)	
	да yes	нет no
1	n=0	n=3
2	n=1	n=10
≥3	n=9	n=7
Плотность лимфатических сосудов (интратуморозная зона) Density of lymphatic vessels (intratumoral zone)	Результативный признак (наличие метастазов) Effective sign (presence of metastases)	
	да yes	нет no
1	n=3	n=6
2	n=3	n=8
≥3	n=4	n=6

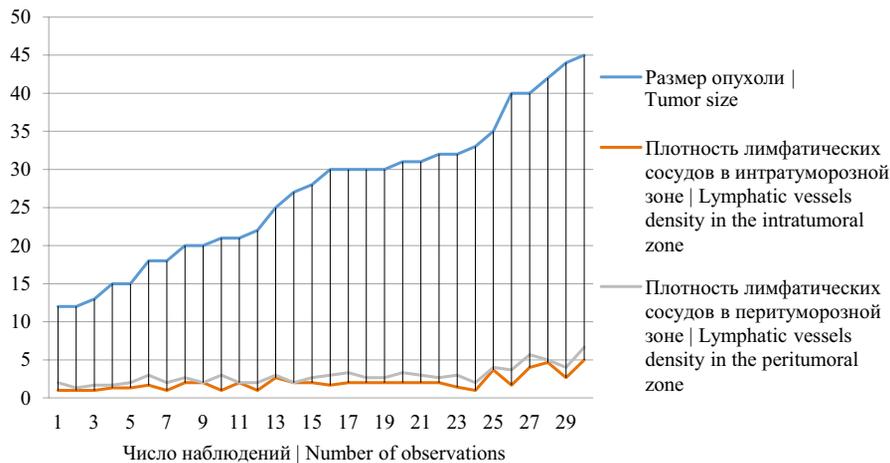


Рис. 6. Лимфатические сосуды в интра- и перитуморозной зоне плоскоклеточной карциномы легкого
Fig. 6. Lymphatic vessels in the intra- and peritumoral zones of squamous cell carcinoma of the lung

Обсуждение

Несмотря на современные достижения в вопросе лечения рака легкого, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию и таргетную терапию, прогноз остается плохим из-за наличия локально распространенных или метастатических опухолей у большинства пациентов на момент постановки диагноза [13]. Ангиогенез – процесс, ведущий к образованию новых кровеносных сосудов, является базовым условием для выживания раковых клеток, локального роста опухоли и возникновения отдаленных метастазов [14]. В 1972 году S. Vrem et al. отметили необходимость определения количественной меры опухолевого ангиогенеза и предложили систему классификации опухолей головного мозга человека, основанную на характеристиках эндотелиальных клеток в сочетании с измерениями плотности сосудов [15]. По данным литературы, ангиогенез часто количественно

анализируют путем оценки плотности микрососудов, и данный показатель прогностически ценен при многих опухолях [16]. Некоторые авторы отметили, что измерение плотности микрососудов помогает оценить стадию заболевания, вероятность метастазирования, рецидива или выживания, а также планирование курса лечения [17–20]. P. Macchiarini et al. в своем исследовании показали наличие корреляции между количеством микрососудов, степенью их плотности и возникновением метастазов, а также связь между размером опухоли и пролиферативной активностью [21]. Авторы отметили, что вероятность метастазирования росла по мере увеличения количества сосудов. Метаанализ, выполненный A. Meert et al., продемонстрировал, что высокий уровень плотности микрососудов в первичной опухоли легкого был статистически значимым предиктором плохого прогноза выживаемости при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого [22].

Тем не менее имеются данные о неоднородности васкуляризованных областей в опухолевой ткани, взятых из одного образца [23]. С. Ushijima et al. сравнили плотность микрососудов в центре и по периферии опухолевой ткани при НМРЛ [24]. Эти специалисты обнаружили, что высокая степень неоваскуляризации в периферической области, но не в центральной была тесно связана с запущенной патологической стадией и плохим прогнозом. Наряду с этим отмечено, что среднее значение плотности микрососудов по периферии было значительно выше при патологической стадии опухолевого процесса II/III, размере опухоли больше 40 мм и наличии метастазов в лимфоузлах ($p < 0,01$). Авторы объясняют наличие корреляции между плотностью периферических микрососудов и метастазированием в лимфоузлы тем фактом, что VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) влияет на проницаемость и пролиферацию эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [24], что ранее было показано в исследовании N. Ferrara et al. [25]. Таким образом, ученые пришли к выводу, что степень ангиогенеза на периферии опухоли связана с прогрессированием НМРЛ.

Результаты нашего исследования не противоречат данным зарубежных авторов. Полученные результаты демонстрируют корреляцию между размером опухоли и плотностью кровеносных сосудов микроциркуляторного русла периферической (перитуморозной) зоны но не центральной (интратуморозной) зоны, при плоскоклеточном раке легкого в стадии опухолевого процесса I и II ($p < 0,05$). Также была обнаружена взаимосвязь между плотностью лимфатических сосудов перитуморозной зоны, но не интратуморозной зоны и присутствием метастазов в перибронхиальных лимфатических узлах ($p < 0,05$) при плоскоклеточном раке легкого. Таким образом, полученные данные демонстрируют влияние перитуморозного ангиогенеза на развитие и прогрессирование плоскоклеточного рака легкого и важность изучения особенностей сосудистого микроокружения опухоли для оценки прогноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Заключение

Определено, что при плоскоклеточном раке легкого размер опухолевого узла коррелирует с плотностью сосудистого микроокружения в перитуморозной зоне, но не в интратуморозной зоне. Также не выявлена корреляция между плотностью лимфатических сосудов интра- и перитуморозной зон с размером карциномы. В свою очередь, обнаружена взаимосвязь между плотностью перитуморозных лимфатических сосудов и риском развития метастазирования при плоскоклеточной карциноме легкого. Таким образом, особенности сосудистого микроокружения опухоли играют роль в развитии и прогрессировании плоскоклеточной карциномы легкого, и их дальнейшее исследование приведет к лучшему пониманию биологического поведения опухоли, что позволит усовершенствовать тактику лечения данных пациентов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.М. Авдалиян, Д.Н. Проценко, О.В. Зайратьянц.
Сбор и обработка материала – А.А. Епишкина.
Написание текста – Е.В. Гребенкин, А.А. Епишкина.
Редактирование – А.М. Авдалиян, Д.С. Кобяков.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.M. Avdalyan, D.N. Protsenko, O.V. Zayratyants.
Collected the data and performed the analysis – A.A. Epishkina.
Wrote the paper – E.V. Grebenkin, A.A. Epishkina.
Edited the manuscript – A.M. Avdalyan, D.S. Kobayakov.

Литература/References

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2020. 239 с.
AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-1):40–59. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02.
Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Moiseenko FV, Reutova EV et al. Practical guidelines for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2020;10(3s2-1):40–59 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02.
4. Golding B, Luu A, Jones R, Vilorio-Petit AM. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer.* 2018;17(1):52. DOI: 10.1186/s12943-018-0810-4.
5. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: Making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(2):85–91. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0078.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
7. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(1):4–6. DOI: 10.1093/jnci/82.1.4.
8. Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(5):909–21. DOI: 10.1007/s00432-014-1862-5.

9. Ellis PM. Anti-angiogenesis in personalised therapy of lung cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:91–126. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1_5.
10. Daum S, Hagen H, Naismith E, Wolf D, Pircher A. The role of anti-angiogenesis in the treatment landscape of non-small cell lung cancer – new combinational approaches and strategies of neovessel inhibition. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:610903. DOI: 10.3389/fcell.2020.610903.
11. Wang F, Wang S, Zhou Q. The resistance mechanisms of lung cancer immunotherapy. *Front Oncol.* 2020;10:568059. DOI: 10.3389/fonc.2020.568059.
12. Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB, Colpaert C, Marson LP, Gion M et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer.* 2002;38(12):1564–79. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00094-1.
13. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018;553(7689):446–54. DOI: 10.1038/nature25183.
14. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem.* 1992;267(16):10931–4. PMID: 1375931.
15. Brem S, Cotran R, Folkman J. Tumor angiogenesis: A quantitative method for histologic grading. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48:347–56. PMID: 4347034.
16. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: Microvessel density, what it does and doesn't tell us. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(12):883–93. DOI: 10.1093/jnci/94.12.883.
17. de Jong JS, van Diest PJ, Baak JP. Hot spot microvessel density and the mitotic activity index are strong additional prognostic indicators in invasive breast cancer. *Histopathology.* 2000;36(4):306–12. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2000.00850.x.
18. Borre M, Offersten BV, Nerström B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Br J Cancer.* 1998;78(7):940–4. DOI: 10.1038/bjc.1998.605.
19. Bing Z, Jian-ru Y, Yao-quan J, Shi-feng C. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung carcinoma by CD34 immunohistochemistry. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(1):327–31. DOI: 10.1007/s12013-014-9916-5.
20. Sun C, Li J, Wang B, Shangguan J, Figini M, Shang N et al. Tumor angiogenesis and bone metastasis – Correlation in invasive breast carcinoma. *J Immunol Methods.* 2018;452:46–52. DOI: 10.1016/j.jim.2017.10.006.
21. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 1992;340(8812):6145–6. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93217-b.
22. Meert AP, Paesmans M, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Verdebout JM et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer.* 2002;87(7):694–701. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600551.
23. Fox SB, Gatter KC, Bicknell R, Going JJ, Stanton P, Cooke TG et al. Relationship of endothelial cell proliferation to tumor vascularity in human breast cancer. *Cancer Res.* 1993;53(18):4161–3. PMID: 7689928.
24. Ushijima C, Tsukamoto S, Yamazaki K, Yoshino I, Sugio K, Sugimachi K. High vascularity in the peripheral region of non-small cell lung cancer tissue is associated with tumor progression. *Lung Cancer.* 2001;34(2):233–41. DOI: 10.1016/s0169-5002(01)00246-x.
25. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997;18(1):4–25. DOI: 10.1210/edrv.18.1.0287.

Информация об авторах

Анна Алексеевна Епишкина – врач-патологоанатом ММКЦ «Коммунарка».

Ашот Меружанович Авдальян – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ММКЦ «Коммунарка».

Евгений Валерьевич Гребенкин – врач-патологоанатом ММКЦ «Коммунарка».

Дмитрий Сергеевич Кобыяков – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом Когалымской городской больницы.

Денис Николаевич Проценко – кандидат медицинских наук, главный врач ММКЦ «Коммунарка».

Олег Вадимович Зайратьянц – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Author information

Anna A. Epishkina – Pathologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”.
<https://orcid.org/0000-0002-7824-7949>

Ashot M. Avdalyan – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”.
<https://orcid.org/0000-0002-2229-1713>

Evgeny V. Grebenkin – Pathologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”.
<https://orcid.org/0000-0002-4990-6722>

Dmitry S. Kobayakov – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Kogalym City Hospital.
<https://orcid.org/0000-0001-5321-7113>

Denis N. Protsenko – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”.
<https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Oleg V. Zayratyants – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
<https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>