

Для цитирования: Степанов И.В., Алтыбаев С.Р., Крахмаль Н.В., Рачковский К.В., Сорокин Д.А., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В., Завьялова М.В. Связь параметров опухолевого неоангиогенеза с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 46–51. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-46-51.

For citation: Stepanov I.V., Altybaev S.R., Krakhmal N.V., Rachkovsky K.V., Sorokin D.A., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. Relationship between parameters of tumor neoangiogenesis and lymphogenous metastasis in patients with rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 46–51. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-46-51.

СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО НЕОАНГИОГЕНЕЗА С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

И.В. Степанов^{1,2}, С.Р. Алтыбаев², Н.В. Крахмаль^{1,2}, К.В. Рачковский²,
Д.А. Сорокин¹, С.Г. Афанасьев¹, С.В. Вторушин^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: i_v_stepanov@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Основным условием для интенсивного роста первичного опухолевого узла является ангиогенез (неоангиогенез), характеризующийся формированием новых сосудов из существующих. Данный процесс отличается последовательностью событий, начинающейся с расширения сосудов, отделения перicyтов от сосудистой стенки с последующей пролиферацией эндотелиоцитов и формированием сосудистых клубочков, окруженных стромальными клетками. Оценка плотности микрососудов, а также «сосудистых почек» (кластеров эндотелиоцитов) – наиболее широко используемый метод для количественной оценки внутриопухолевого ангиогенеза. **Цель исследования** – изучить экспрессионные характеристики маркеров неоангиогенеза (CD34 и VEGFR) в опухолевой ткани и оценить их взаимосвязь с параметрами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки. **Материал и методы.** Исследовался операционный материал от 130 больных раком прямой кишки урТ₁₋₄ N₀₋₂ M₀ стадии, проходивших комбинированное лечение в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Диагноз устанавливался согласно классификации ВОЗ (2010). В исследование включались только случаи с аденокарциномой прямой кишки. **Результаты.** При изучении плотности микрососудов и «сосудистых почек» в опухолевой ткани с использованием антитела к CD34 оказалось, что в подслизистом слое прямой кишки плотность микрососудов выше в случаях с наличием лимфогенных метастазов в сравнении с группой без лимфогенного метастазирования. Плотность микрососудов, определяемая с использованием антитела к VEGFR, в слизистой оболочке, подслизистом и мышечном слоях, серозной оболочке прямой кишки, не различалась в группах с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов. Плотность «сосудистых почек» во всех слоях стенки прямой кишки не была связана с лимфогенным метастазированием. **Заключение.** Проведенное исследование показало, что экспрессия молекулярно-биологических маркеров неоангиогенеза в опухолевой ткани при аденокарциноме прямой кишки связана с параметрами лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, экспрессия, CD34, VEGFR, ангиогенез, лимфогенное метастазирование.

Рак прямой кишки (РПК) является третьим по распространенности и четвертым по летальности злокачественным новообразованием в мире [1]. В зависимости от стадии процесса и локализации первичной опухоли определяется дальнейшая тактика и режим терапии РПК. Золотым стандартом лечения РПК является радикальная операция, которая при местнораспространенных опухолях

сочетается с неоадьювантной химиолучевой терапией (НАХЛТ) [2]. Известно, что степень дифференцировки опухоли, а также распространенность и выраженность лимфогенного метастазирования при РПК считаются основными гистологическими прогностическими параметрами, способными влиять на результаты комбинированного лечения этой патологии.

В литературе уделяется все больше внимания дополнительным параметрам прогноза при РПК, среди которых особое значение придается определению плотности микрососудов в опухоли и ее связи с метастазированием и эффектами НАХЛТ. Основным условием для интенсивного роста первичного опухолевого узла является ангиогенез (неоангиогенез), характеризующийся формированием новых сосудов из существующих. Регуляция неоангиогенеза заключается в балансе между ингибирующими и стимулирующими факторами роста [3, 4]. Наряду с фактором роста фибробластов, трансформирующим фактором роста, фактором некроза опухоли и другими ангиопоэтинами рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGFR) является мощным индуктором ангиогенеза. Данный процесс характеризуется последовательностью событий, начинающейся с расширения сосудов, отделения перicyтов от сосудистой стенки с последующей пролиферацией эндотелиоцитов и формированием сосудистых клубочков, окруженных стромальными клетками. Оценка плотности микрососудов, а также «сосудистых почек» (кластеров эндотелиоцитов) – широко используемый метод для количественной оценки внутриопухолевого ангиогенеза [5]. CD34 – поверхностный антиген, экспрессирующийся в эндотелиальных клетках сосудов. Хотя CD34 обладает высокой чувствительностью и специфичностью, он не имеет избирательности в отношении эндотелия нормальных сосудов и сосудов опухоли. Другим иммуногистохимическим маркером для определения эндотелия микрососудов является CD 105 (эндоглин), экспрессирующийся только в эндотелии сосудов опухолевой ткани [6, 7]. Svagzdys et al., определяя плотность микрососудов после длительной лучевой терапии РПК, отметили, что период выживаемости увеличивался по мере уменьшения плотности сосудов в опухоли [8]. В исследовании Arimoto et al. показано, что прием бевацизумаба сопровождался уменьшением плотности микрососудов в опухоли прямой кишки [9]. Martins et al. установили, что экспрессия VEGF в случаях с метастазами и без таковых была одинаковой, тогда как по мере увеличения стадии РПК экспрессия данного маркера возрастала [10]. Кроме того, отмечена связь между экспрессией VEGF и метастатическим поражением лимфатических узлов при РПК. Выраженность экспрессии VEGF преобладала в группе пациентов с короткой общей выживаемостью в случае метастатического поражения лимфоузлов, тогда как экспрессия в группе с более продолжительной выживаемостью была менее интенсивна. При этом плотность микрососудов преобладала в случае выраженной экспрессии VEGF [11]. Имеются сведения о прогностической значимости плотности микрососудов при некоторых злокачественных новообразованиях, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы,

почечно-клеточный рак. В частности, известно, что неоадьювантная химиотерапия рака молочной железы сопровождается развитием выраженного антиангиогенного эффекта, проявлявшегося уменьшением плотности микрососудов. Данный феномен коррелирует с увеличением экспрессии антиангиогенных факторов, при этом экспрессия VEGF сохранена [12]. При раке мочевого пузыря экспрессия CD34 в эндотелии микрососудов ассоциирована с высокой частотой рецидивов опухоли [13].

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 130 больных раком прямой кишки урT₁₋₄N₀₋₂M₀ стадии, получавших комбинированное лечение в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2000 по 2015 г. Средний возраст составил 57,6 ± 9,3 года. Мужчин было 85 (65,3 %), женщин – 45 (34,7 %).

Морфологическому исследованию подвергалась ткань первичной опухоли. Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Carl Zeiss Axio Lab. A1» (Германия). Гистологический тип рака прямой кишки устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2010). В исследование включались только случаи с аденокарциномой. В паренхиматозном компоненте опухоли отдельно в слизистой оболочке, подслизистой основе, мышечном и серозном/адвентициальном слоях выделяли железистоподобные, криброзные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Dako к CD34 (Clone QBEnd 10) и anti-VEGFR2 (Mouse monoclonal [E1C] to VEGF Receptor 2). На разной глубине инвазии опухоли изучалась плотность микрососудов и «сосудистых почек» новообразования, визуализированных с помощью позитивной экспрессии CD34 и VEGFR в эндотелии. Подсчитывалось количество микрососудов при увеличении ×400 в 10 полях зрения. В операционном материале исследовали все удаленные лимфатические узлы. В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, выявляли их метастатическое поражение. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 10». Применялся критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении плотности микрососудов и «сосудистых почек» в опухолевой ткани на различной

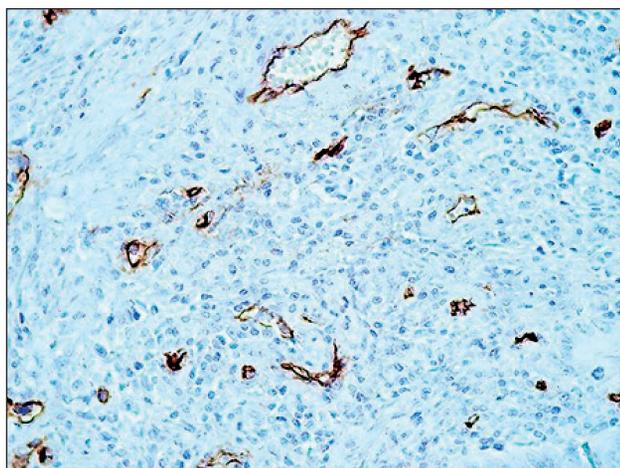


Рис. 1. Экспрессия CD 34 в опухолевых микрососудах и «сосудистых почках», ×400

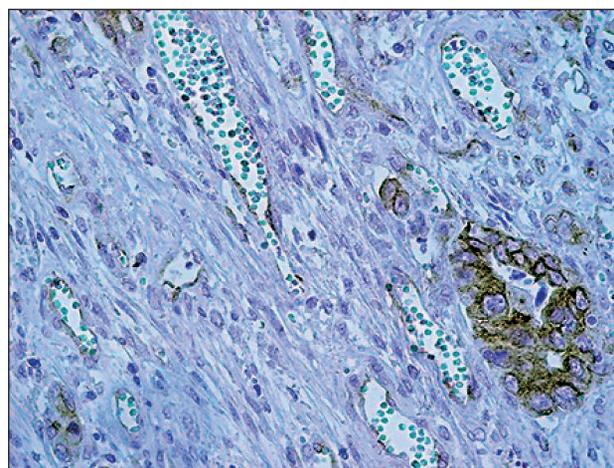


Рис. 2. Экспрессия VEGFR в опухолевых микрососудах и опухолевых структурах рака прямой кишки, ×400

Таблица 1

Связь плотности микрососудов (экспрессия CD34) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность микрососудов		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	6,9 ± 5,2 (n=91)	6,6 ± 3,4 (n=39)	F=0,05; p=0,81
Подслизистый слой	5,8 ± 4,2 (n=91)	8,1 ± 7,0 (n=39)	F=3,2; p=0,01
Мышечный слой	5,3 ± 4,7 (n=91)	7,0 ± 6,1 (n=39)	F=0,2; p=0,13
Серозная оболочка	0,8 ± 0,4 (n=91)	1,7 ± 0,8 (n=39)	F=3,2; p=0,07

Таблица 2

Связь плотности «сосудистых почек» (экспрессия CD34) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность «сосудистых почек»		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	4,0 ± 2,2 (n=91)	2,9 ± 2,6 (n=39)	F=1,18; p=0,27
Подслизистый слой	4,0 ± 3,2 (n=91)	3,9 ± 3,1 (n=39)	F=0,64; p=0,43
Мышечный слой	4,2 ± 3,4 (n=91)	3,8 ± 3,2 (n=39)	F=0,11; p=0,73
Серозная оболочка	0,6 ± 0,1 (n=91)	0,9 ± 0,2 (n=39)	F=0,50; p=0,47

Таблица 3

Связь плотности микрососудов (экспрессия VEGFR) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность микрососудов		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	1,4 ± 0,9 (n=91)	1,8 ± 1,2 (n=39)	F=0,91; p=0,34
Подслизистый слой	1,4 ± 1,1 (n=91)	1,6 ± 1,2 (n=39)	F=0,36; p=0,54
Мышечный слой	1,2 ± 0,5 (n=91)	1,2 ± 0,2 (n=39)	F=0,02; p=0,88
Серозная оболочка	0,2 ± 0,1 (n=91)	0,6 ± 0,3 (n=39)	F=2,07; p=0,15

Таблица 4

Связь плотности «сосудистых почек» (экспрессия VEGFR) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность «сосудистых почек»		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	1,0 ± 0,9 (n=91)	1,2 ± 0,2 (n=39)	F=0,91; p=0,34
Подслизистый слой	1,4 ± 1,1 (n=91)	1,3 ± 1,1 (n=39)	F=0,06; p=0,80
Мышечный слой	1,2 ± 0,5 (n=91)	1,4 ± 0,3 (n=39)	F=0,11; p=0,73
Серозная оболочка	0,3 ± 0,1 (n=91)	0,3 ± 0,2 (n=39)	F=0,01; p=0,94

глубине инвазии с использованием антитела к CD34 (рис. 1) оказалось, что в подслизистом слое прямой кишки плотность микрососудов выше в случаях с наличием лимфогенных метастазов в сравнении с группой без лимфогенного метастазирования ($8,1 \pm 7,0$ и $5,8 \pm 4,2$; $F=3,2$; $p=0,01$) (табл. 1).

Плотность микрососудов в слизистой, мышечной, серозной оболочках прямой кишки не различалась в группах с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов. Плотность «сосудистых почек» во всех слоях стенки прямой кишки не была связана с лимфогенным метастазированием (табл. 2).

Изучение аналогичных параметров неоангиогенеза в аденокарциномах прямой кишки с использованием антитела к VEGFR (рис. 2) выявило, что плотность микрососудов в слизистой оболочке, подслизистом и мышечном слоях, серозной оболочке прямой кишки не различалась в группах с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов (табл. 3). Плотность «сосудистых почек» во всех слоях стенки прямой кишки не была связана с лимфогенным метастазированием (табл. 4).

Заключение

Проведенное исследование показало, что экспрессия молекулярно-биологических маркеров неоангиогенеза в опухолевой ткани при аденокарциноме прямой кишки связана с параметрами лимфогенного метастазирования. Следует отметить, что целесообразно выполнять изолированную оценку экспрессионных параметров показателей неоангиогенеза CD34 и VEGFR в опухолевой ткани в разных слоях стенки кишки. Выявленная закономерность увеличения плотности микрососудов в опухолевой ткани в подслизистом слое прямой кишки, отмеченная при позитивной экспрессии антитела к CD34, была ассоциирована с лимфогенным метастазированием. Подобный феномен может указывать на повышенный риск развития этого варианта опухолевой прогрессии уже на ранних стадиях заболевания. Плотность микрососудов, оцененная с использованием антитела к VEGFR не была связана с высоким риском лимфогенного метастазирования, что, несомненно, требует дальнейшего пристального изучения этого маркера в отношении его ассоциации с параметрами опухолевой прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Intern J Cancer*. 2015; 136 (5): E359–E386.
2. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
3. Goel S., Duda D.G., Xu L., Munn L.L., Boucher Y., Fukumura D., Jain R.K. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jul; 91 (3): 1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
4. Oklu R., Walker T.G., Wicky S., Hesketh R.J. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Dec; 21 (12): 1791–805. doi: 10.1016/j.jvir.2010.08.009.
5. Marioni G., Staffieri A., Manzato E., Ralli G., Lionello M., Giacomelli L., Prosenikiev V., Marchese-Ragona R., Busnardo A., Bolzetta F., Blandamura S. A higher CD105-assessed microvessel density and worse prognosis in elderly patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Feb; 137 (2): 175–80. doi: 10.1001/archoto.2010.244.
6. Neri D., Bicknell R. The Discovery and Characterisation of Tumor Endothelial Markers. *Vascular Disruptive Agents for the Treatment of Cancer*. Springer New York, 2010; 31–48.
7. Seon B.K., Haba A., Matsuno F., Takahashi N., Tsujie M., She X., Harada N., Uneda S., Tsujie T., Toi H., Tsai H., Haruta Y. Endoglin-targeted cancer therapy. *Curr Drug Deliv*. 2011; 8 (1): 135–143.
8. Martins S.F., Reis R.M., Rodrigues A.M., Baltazar F., Longatto A. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J Clin Oncol*. 2011; 2 (6): 272–80. doi: 10.5306/wjco.v2.i6.272.
9. Kimura Y., Morohashi S., Yoshizawa T., Suzuki T., Morohashi H., Sakamoto Y., Hakamada K. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2016 Feb; 13 (2): 1551–7. doi: 10.3892/mmr.2015.4687.
10. Arimoto A., Uehara K., Tsuzuki T., Aiba T., Ebata T., Nagino M. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct; 20 (5): 935–42. doi: 10.1007/s10147-015-0818-3.
11. Svagždyš S., Lesauskaite V., Pavalkis D., Nedzelskienė I., Pranys D., Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 95. doi: 10.1186/1471-2407-9-95.
12. Luengo-Gil G., González-Billalabeitia E., Chaves-Benito A., García Martínez E., García Garre E., Vicente V., Ayala de la Peña F. Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun; 151 (3): 577–87.
13. Ajili F., Kacem M., Tounsi H., Darouiche A., Enayfer E., Chebi M., Manai M., Boubaker S. Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34. *Ultrastruct Pathol*. 2012 Oct; 36 (5): 336–42.

Поступила 5.02.17

Принята в печать 20.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; врач-патологоанатом, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: i_v_stepanov@mail.ru. SPIN-код: 5930-3160.

Алтыбаев Сельвер Рафаэльевич, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: selver_altibaev@mail.ru.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; врач-патологоанатом, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Рачковский Кирилл Владимирович, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: kirillvr@yandex.ru. SPIN-код: 6814-7094.

Сорокин Дмитрий Александрович, аспирант торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

RELATIONSHIP BETWEEN PARAMETERS OF TUMOR NEOANGIOGENESIS AND LYMPHOGENOUS METASTASIS IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

I.V. Stepanov^{1,2}, S.R. Altybaev², N.V. Krakhmal^{1,2}, K.V. Rachkovsky², D.A. Sorokin¹, S.G. Afanasyev¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: i_v_stepanov@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Angiogenesis (neoangiogenesis) characterized by the formation of new blood vessels from pre-existing vessels is the main condition for the intensive growth of the primary tumor. This process is characterized by a sequence of events beginning with vasodilation, separation of pericytes from the vascular wall with subsequent proliferation of endotheliocytes and formation of vascular glomeruli surrounded by stromal cells. Evaluation of the density of microvessels, as well as «vascular kidneys» (clusters of endotheliocytes) is the most widely used method for quantifying intracellular angiogenesis. **The purpose of the study** was to analyze the expression characteristics of markers of neoangiogenesis (CD34 and VEGFR) in tumor tissue and to evaluate their relationship with the parameters of lymphogenous metastasis in colorectal cancer. **Material and methods.** Surgical specimens from 130 patients with ypT₁₋₄N₀₋₂M₀ stage of rectal cancer, who were treated at the Thoracic and Abdominal Department of Tomsk Cancer Research Institute, were analyzed. The standard techniques for histological and immunohistochemical examinations were used. Diagnose was made according to WHO classification (2010). The study included only cases with rectal adenocarcinoma. **Results.** When studying the density of microvessels and «vascular budding» in a tumor tissue using an antibody to CD34, it turned out that the density of microvessels in the submucosal layer of the rectum was higher in cases with the presence of lymphogenous metastases than in cases without lymphogenous metastasis. The microvessel density determined by the antibody to VEGFR in the mucosa, submucosal and muscle layers, as well as in the serosa of the rectum did not differ between groups with the presence or absence of lymphogenous metastases. The density of «vascular kidneys» in all layers of the rectum wall was not associated with lymphogenous metastasis. **Conclusion.** The study showed that the expression of molecular-biological markers of neoangiogenesis in tumor tissue of patients with rectal adenocarcinoma was associated with the parameters of lymphogenous metastasis.

Key words: rectal cancer, expression, CD34, VEGFR, angiogenesis, lymphogenous metastasis.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Intern J Cancer*. 2015; 136 (5): E359–E386.
2. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytoreductiv surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreductiv?)). *Practical oncology*. 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]
3. Goel S., Duda D.G., Xu L., Munn L.L., Boucher Y., Fukumura D., Jain R.K. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jul; 91 (3): 1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
4. Oklu R., Walker T.G., Wicky S., Hesketh R.J. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Dec; 21 (12): 1791–805. doi: 10.1016/j.jvir.2010.08.009.
5. Marioni G., Staffieri A., Manzato E., Ralli G., Lionello M., Giacomelli L., Prosenikliev V., Marchese-Ragona R., Busnardo A., Bolzetta F., Blandamura S. A higher CD105-assessed microvessel density and worse prognosis in elderly patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Feb; 137 (2): 175–80. doi: 10.1001/archoto.2010.244.
6. Neri D., Bicknell R. The Discovery and Characterisation of Tumour Endothelial Markers. *Vascular Disruptive Agents for the Treatment of Cancer*. Springer New York, 2010; 31–48.
7. Seon B.K., Haba A., Matsuno F., Takahashi N., Tsujie M., She X., Harada N., Uneda S., Tsujie T., Toi H., Tsai H., Haruta Y. Endoglin-targeted cancer therapy. *Curr Drug Deliv*. 2011; 8 (1): 135–143.
8. Martins S.F., Reis R.M., Rodrigues A.M., Baltazar F., Longatto A. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J Clin Oncol*. 2011; 2 (6): 272–80. doi: 10.5306/wjco.v2.i6.272.
9. Kimura Y., Morohashi S., Yoshizawa T., Suzuki T., Morohashi H., Sakamoto Y., Hakamada K. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2016 Feb; 13 (2): 1551–7. doi: 10.3892/mmr.2015.4687
10. Arimoto A., Uehara K., Tsuzuki T., Aiba T., Ebata T., Nagino M. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct; 20 (5): 935–42. doi: 10.1007/s10147-015-0818-3.
11. Svagzdys S., Lesauskaite V., Pavalkis D., Nedzelskienė I., Pranys D., Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 95. doi: 10.1186/1471-2407-9-95.
12. Luengo-Gil G., González-Billalabeitia E., Chaves-Benito A., García Martínez E., García Garre E., Vicente V., Ayala de la Peña F. Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun; 151 (3): 577–87.
13. Ajili F., Kacem M., Tounsi H., Darouiche A., Enayfer E., Chebi M., Manai M., Boubaker S. Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34. *Ultrastruct Pathol*. 2012 Oct; 36 (5): 336–42.

Received 5.02.17
Accepted 20.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Stepanov Ivan V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; pathologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: i_v_stepanov@mail.ru. SPIN-code: 5930-3160.

Altybaev Selver R., postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: selver_altybaev@mail.ru.

Krakhmal Nadezhda V., MD, PhD, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; pathologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Rachkovsky Kirill V., postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kirillvr@yandex.ru. SPIN-code: 6814-7094.

Sorokin Dmitry A., Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

Afanasyev Sergey G., MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Zavyalova Marina V., MD, DSc, Professor, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests