

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 4, № 1

Россия

Учредители:

Ассоциация директоров центров
и институтов онкологии и
рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии,
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Вилин»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
18 сентября 2014 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-59215

Представительство в Российской Федерации:

ООО «Вилин»
214006, Смоленск, пст Пасово
Тел./факс: +7 920 301 00 19
e-mail: volkov@para-la-oro.com

Беларусь

Учредители:

УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659
от 30 августа 2013 г.

Адрес редакции:

220012, Минск, ул. Чернышевского, 10а,
оф. 805
Тел.: (017) 280 01 12, (017) 280 88 09
e-mail: onco@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.

**Руководитель службы рекламы
и маркетинга Коваль М.А.**

Технический редактор Мурашко А.В.

Украина

Учредитель:

Национальный институт рака
Министерства здравоохранения Украины,
УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной
службой Украины 28 ноября 2014 г.
Свидетельство КВ № 21182-10982P

Представительство в Украине:

ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания»
03067, Киев, пер. Чугуевский, 21

Директор Ильина В.А.

Контакты: тел.: +38 (067) 363 65 05,
(095) 091 24 50;
e-mail: profidom@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832
в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Издательский дом «Профессиональные издания».

В электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пресса» (Украина), ГП «Пошта Молдовей»
(Молдова), АО «Летувос папшта» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon & Sagner (Германия),
индекс 00083

Электронная версия журнала доступна в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию в г. Минске и представительства издательства в г. Киеве и г. Москве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 26.04.2016

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Тираж (Украина) 1500 экз.

Тираж (Россия) 3500 экз.

Заказ №

Формат 70х100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии ФЛП Нестерова Л.О.

Тел.: +380682262444

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2016

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ и ¹⁹⁹Tl-хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки
Зельчан Р.В., Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л.9

Кумулятивная выживаемость взрослых пациентов после комбинированного лечения глиом головного мозга с применением современных периперационных технологий
Короткевич Е.А., Ашууров Р.Г., Сидорович А.Р. 17

Изучение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 у пациентов с раком прямой кишки в качестве фактора прогноза эффективности терапии
Нишанов Д.А., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю. 28

Предоперационная химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков у пациентов с раком внутригрудного отдела пищевода
Киркилевский С.И., Фридель Р.И., Крахмалев П.С., Кондрацкий Ю.Н. 33

Прогноз эффективности послеоперационной химиотерапии пациентов с колоректальным раком по уровню экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в опухоли и ее микроокружении
Штабинская Т.Т., Боднар М., Ляликов С.А., Басинский В.А., Маршалэк А. 42

Результаты хирургического лечения аденом гипофиза, осложненных питуитарной апоплексией: стратегия и результаты лечения в группе из 89 пациентов
Азизов М.М. 49

Локализованные формы примитивной периферической нейроэктодермальной опухоли костей и мягких тканей у детей в Республике Беларусь: анализ результатов терапии за 15-летний период наблюдения
Киселёв Л.П., Алейникова О.В. 56

Наш опыт хирургического лечения опухолей средостения в онкопедиатрии

Кротов Н.Ф., Мадиев Б.Т., Расулов А.Э., Мустафаев Т.К. 64

Обзоры. Лекции

Прогностические факторы ответа опухоли на неoadъювантную радиохимиотерапию при раке прямой кишки
Алияров Ю.Р., Керимов А.Х., Аскеров Н.А., Меликова Л.А. Керимли А.А. 72

Применение лекарственных средств

Влияние препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов и экспрессию поверхностных маркеров клеток крови у здоровых доноров и онкологических пациентов
Николаенко А.Н., Базыка Д.А., Дранник Г.Н., Корнилина Е.М., Гладкий А.В., Курченко А.И., Фесенкова В.И. 79

Применение карбоксимальтозата железа в терапии анемии, ассоциированной с онкологическим заболеванием или химиотерапией
Штейнмец Т., Чечни Б., Вичрджин Ж., Климент Б., Фельдер М., Франзем М., Вамхофф Дж., Тесч Х., Рорерг Р., Маршнер Н. 90

Цитоморфологическая характеристика буккального эпителия человека в норме и при онкологической патологии
Гоженко А.И., Лукьянчук О.В., Москаленко А.М., Щукина Г.В., Щукин Н.А. 95

Врачебная практика

Собственный опыт диагностики глиальных новообразований головного мозга III–IV степени анаплазии (WHO grade III–IV) с применением методики ретроспективной интеграции данных ОФЭКТ и МРТ
Коваль С.С. 101

В фокусе

От Мозыря до Москвы
Васильев Л.Е. 108

Стандартизованные показатели онко-эпидемиологической ситуации 2013 г.

Армения..... 112
Беларусь 120
Казахстан..... 128
Россия 136
Давыдов М.И., Аксель Е.М.

Украина 146
Колесник Е.А., Федоренко З.П., Рыжов А.Ю., Сумкина Е.В.

Для авторов 156

Штабинская Т.Т.¹, Боднар М.², Ляликов С.А.¹, Басинский В.А.¹, Маршалэк А.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Университет имени Н. Коперника, Торунь, Польша

Shtabinskaya T.¹, Bodnar M.², Lialikov S.¹, Basinskiy V.¹, Marshalek A.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Прогноз эффективности послеоперационной химиотерапии пациентов с колоректальным раком по уровню экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в опухоли и ее микроокружении

Prediction of efficiency postoperative chemotherapy patients with colorectal cancer by expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in tumor and its microenvironment

Резюме

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является наиболее мощным и доминирующим фактором ангиогенеза. VEGF стимулирует рост новых сосудов и способствует появлению структурных и функциональных нарушений, что может препятствовать эффективной доставке противоопухолевых препаратов.

Цель: определить роль уровня позитивности VEGF в опухоли для прогноза эффективности послеоперационной химиотерапии пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы: проведен клинико-морфологический анализ 72 случаев колоректального рака, резецированного в период с 2001 по 2011 гг. в Гродненском областном онкологическом диспансере (Беларусь). Исследуемые случаи были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 22 пациента, получавшие химиотерапию после резекции опухоли. В нулевую – 50 пациентов без химиотерапии. Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием мышиных моноклональных антител к VEGF1. Экспрессия маркеров оценивалась количественно при помощи компьютерной программы Aperio Image Scope_v9.1.19.1567. Статистический анализ проводили с использованием STATISTICA 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). При оценке достоверности воздействия одного из факторов с учетом одновременного влияния на изучаемые показатели еще ряда других факторов применялся многофакторный дисперсионный анализ. Прогностическую значимость переменных и критические значения оценивали с помощью анализа характеристических кривых.

Результаты и обсуждение: при уровне позитивности VEGF в опухолевой строме ниже 0,95 можно с чувствительностью 80% и специфичностью 78% прогнозировать, что скорректированная безрецидивная выживаемость пациентов с КРР после курса стандартной химиотерапии не превысит 3 лет; если интенсивность стромальной экспрессии VEGF будет ниже 0,965, но больше либо равна 0,95 – с чувствительностью

71% и специфичностью 82% прогнозируется, что продолжительность жизни пациента, принимающего стандартную химиотерапию составит от 3 до 5 лет. Если уровень позитивности экспрессии VEGF в опухолевой строме больше либо равна 0,965, можно прогнозировать, что скорректированная безрецидивная выживаемость после стандартной химиотерапии превысит 5 лет.

Ключевые слова: VEGF, колоректальный рак, послеоперационная химиотерапия, прогноз.

Abstract

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most powerful and dominant factor in angiogenesis. VEGF stimulates the growth of new blood vessels and contributes to the appearance of structural and functional disorders that may impede effective delivery of anticancer drugs.

Objective: to determine the role of VEGF positivity level in tumour for the prediction of postoperative effectiveness of chemotherapy in patients with colorectal cancer.

Material and Methods: the clinical and morphological analysis of 72 cases of colorectal cancer resected between 2001 and 2011 Grodno Regional Oncology Center (Belarus) was performed. All cases were divided into 2 groups. In group 1 included 22 patients treated with chemotherapy after resection of the tumor. In the zero group – 50 patients without chemotherapy. Immunohistochemical study was performed with the use of mouse monoclonal antibodies to VEGF1. The expression of markers was quantified by a computer program Aperio Image Scope_v9.1.19.1567. Statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). In assessing the reliability of the impact of a factor taking into account the simultaneous effect on the studied parameters has a number of other factors used multivariate analysis of variance. The prognostic significance of the variables and critical values were assessed by analysis of characteristic curves.

Results: at the level of positivity of VEGF in tumor stroma below 0.95 with a sensitivity of 80% and a specificity of 78% predict that the adjusted progression-free survival in patients with colorectal cancer, after a course of standard chemotherapy, will not exceed 3 years; if the intensity of stromal VEGF expression will be less than 0,965, but more than or equal to 0.95 – with a sensitivity of 71% and a specificity of 82% is predicted that life expectancy of patients receiving standard chemotherapy will be from 3 to 5 years. If the level of positivity of VEGF expression in the tumor stroma is equal to or greater than 0.965, it is possible to predict that the disease-free survival after standard chemotherapy will be more than 5 years.

Keywords: VEGF, colorectal cancer, postoperative chemotherapy, the prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Белорусского канцер-регистра в Республике Беларусь, с 1994 г. ежегодно выявляется свыше 30 000 случаев онкологических заболеваний [1]. Более 18 000 жителей нашей страны ежегодно умирают от онкологических заболеваний. С начала 2000-х гг. заболеваемость раком ободочной кишки в Беларуси возросла с 14,7 до 19,6; раком прямой кишки – с 15,8 до 18,2 на 100 тыс. взрослого населения [2]. Несмотря на наличие разработанных принципов диагностики, частота выявления IV стадии колоректального рака (КРР) составляет 35%.

Основным методом лечения КРР является хирургический. Его результаты зависят от стадии заболевания. Особенно неудовлетворительные результаты хирургического лечения у пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах. Однако уже при

I–II стадии рака ободочной кишки Vogel et al. [3] обнаружили циркулирующие в крови опухолевые клетки у 40%, а микрометастазы в костный мозг – у 39% пациентов. Это делает обоснованным применение адъювантной терапии после радикальной операции, цель которой состоит в уничтожении отдаленных микрометастазов, что приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости [4]. Согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований, используемым в Республике Беларусь (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №258 от 11.03.2012), адъювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1–2). При II стадии компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза (уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизиеобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухоли) возможно назначение адъювантной химиотерапии консилиумом.

Возникновение метастазов – основная причина смертности больных раком, поэтому идентификация маркеров, тесно связанных с метастатическим потенциалом каждой отдельной опухоли, клинически необходима для планирования терапии [5]. Существует множество доказательств, что метастазирование как на ранних, так и на поздних стадиях зависит от степени васкуляризации опухоли [6, 7]. Формирование сосудов в опухоли регулируется целым комплексом различных факторов, продуцируемых как клетками стромы, так и неопластическими клеточными элементами солидных опухолей [8]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является наиболее мощным и доминирующим фактором ангиогенеза. Он стимулирует рост клеток эндотелия сосудов, способствует их сохранению и пролиферации. В доклинических моделях было показано, что VEGF обеспечивает сохранение уже имеющихся сосудов, способствует появлению структурных и функциональных нарушений (например, извилистости и повышенной проницаемости), что может препятствовать эффективной доставке противоопухолевых препаратов, а также стимулирует рост новых сосудов [9–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение роли уровня позитивности VEGF для прогноза эффективности послеоперационной химиотерапии пациентов с колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования стали 72 наблюдения KPP у 29 мужчин и 43 женщин в период с 2001 по 2011 гг. в Гродненском областном онкологическом диспансере (Беларусь). Все пациенты до оперативного вмешательства не получали никакого специального лечения. Исследуемые случаи были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 22 пациента (13 женщин и 9 мужчин) с колоректальным раком (2002–2011 гг.), получавших химиотерапию после резекции опухоли. В нулевую – 50 пациентов без химиотерапии. Изучены клинические данные по каждому пациенту (возраст, локализация опухоли, наличие метастазов, клиническая группа и т.д.), макроскопические параметры опухоли, архивные гистологические препараты. Клинико-морфологическая характеристика пациентов обеих групп и распределение вариантов химиотерапии и лучевой терапии, полученных пациентами 1-й группы в зависимости от скорректированной безрецидивной выживаемости, описаны в статье, опубликованной ранее [13].

Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах толщиной 3–4 мкм с использованием мышинных моноклональных антител к VEGF 1 (ab1316) в разведении 1:100 (Abcam, Cambridge, UK). Депарафинизацию и

демаскировку антигенов осуществляли с помощью PT Link. Срезы инкубировали с первичными антителами на протяжении 16 ч при +4°C. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (Dako, Дания). Для визуализации реакции применяли раствор 3-диаминобензидина DAB+ (Dako, Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Контрольный срез оставляли без первой инкубации [14].

Количественная оценка результатов иммуногистохимического исследования и статистический анализ результатов проведен по отработанной схеме [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дисперсионный анализ не выявил статистически значимого влияния группирующих факторов (информация о трехлетней безрецидивной выживаемости (выжил без рецидивов/нет) и наличии химиотерапии в анамнезе (да/нет)) и их сочетания на степень экспрессии VEGF в опухолевой паренхиме. В группе пациентов, прошедших курс химиотерапии, различия в уровне позитивности VEGF в опухолевых клетках в зависимости от выживаемости статистически незначимы (p>0,05). В 0-й группе пациентов (без химиотерапии) степень экспрессии VEGF в паренхиме опухоли существенно выше в случаях, завершенных до 3 и 5 лет, чем в наблюдаемых или завершенных случаях после 3 и 5 лет соответственно (табл.).

При оценке влияния группирующих переменных на уровень позитивности VEGF в стромальном компоненте опухоли с помощью ANOVA установлено, что достоверен вклад как каждой из независимых переменных (для 3-летней скорректированной безрецидивной выживаемости – F=5,89; p=0,02, для химиотерапии – F=6,24; p=0,015), так и их сочетания F=15,68; p=0,0002) (рис. 1). В группе пациентов, прошедших курс химиотерапии, не перешагнувших рубеж трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости, уровень позитивности VEGF в строме достоверно ниже, чем у проживших более 3 лет. В 0-й группе экспрессия изучаемого маркера достоверно выше в случаях, завершенных в течение 3 лет, по сравнению со случаями, наблюдаемыми больше этого периода.

Аналогичные результаты были получены при анализе вклада 5-летней скорректированной безрецидивной выживаемости пациентов и факта прохождения курса химиотерапии в дисперсию уровня позитивности VEGF в опухолевой строме (рис. 2), причем влияние группирующих переменных по отдельности было недостоверным (в обоих случаях p>0,05), а вклад их композиции статистически значимым (F=9,33; p=0,003). У пациентов, прошедших курс химиотерапии, скорректированная безрецидивная выживаемость составляет больше 5 лет, если исходный уровень

Уровень позитивности VEGF в зависимости от выживаемости в группе пациентов с химиотерапией и без нее в анамнезе

Скорректированная безрецидивная выживаемость		Опухолевая паренхима			Опухолевая строма		
		1-я группа	0-я группа	p	1-я группа	0-я группа	p
3 года	<3	0,97 (0,7–0,97)	0,993 (0,99–0,99)	0,02	0,93 (0,79–0,95)	0,98 (0,95–0,99)	0,005
	>3	0,99 (0,74–0,99)	0,987 (0,96–0,99)	0,2	0,97 (0,96–0,99)	0,95 (0,93–0,98)	0,13
	p	0,14	0,058		0,006	0,012	
5 лет	<5	0,97 (0,83–0,98)	0,99 (0,99–0,99)	0,02	0,93 (0,79–0,96)	0,97 (0,95–0,99)	0,013
	> 5	0,99 (0,74–0,99)	0,98 (0,96–0,99)	0,25	0,98 (0,95–0,99)	0,95 (0,93–0,98)	0,21
	p	0,27	0,014		0,031	0,015	

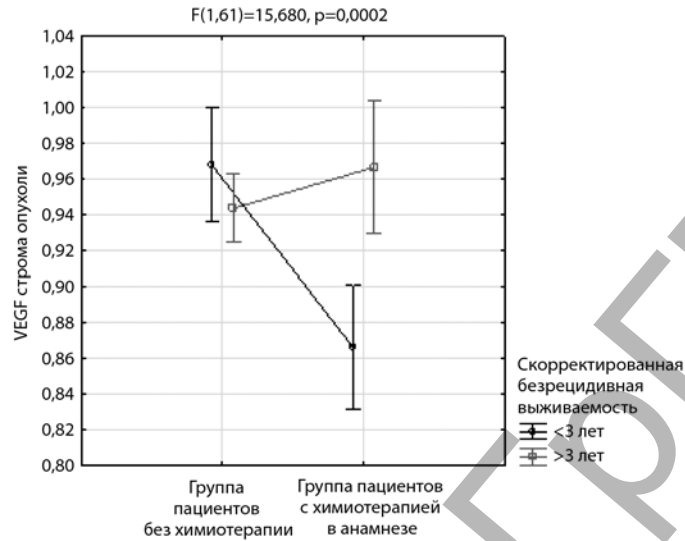


Рис. 1. Экспрессия VEGF в опухолевой строме в зависимости от скорректированной безрецидивной 3-летней выживаемости у пациентов, прошедших и не прошедших курс химиотерапии

Примечание: вертикальные отрезки обозначают 95% доверительные интервалы.

позитивности VEGF в строме высокий. В тех случаях, когда химиотерапия не проводится, хорошим прогностическим признаком является низкая экспрессия этого антигена.

ROC-анализ позволил определить точку разделения для прогнозирования 3-летней выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию, в зависимости от уровня позитивности VEGF в опухолевой строме (рис. 3). Площадь под ROC-кривой равняется $0,84 \pm 0,09$ (достоверность различия с площадью под диагональю = 0,01). Наиболее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, установленное с помощью ROC-анализа, соответствует уровню позитивности VEGF, равному 0,95 (чувствительность – 80%, специфичность – 78%).

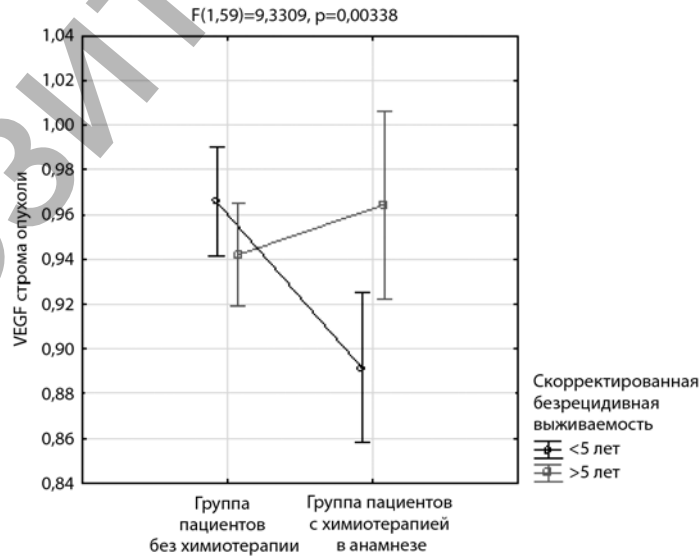


Рис. 2. Экспрессия VEGF в опухолевой строме в зависимости от скорректированной безрецидивной 5-летней выживаемости у пациентов, прошедших и не прошедших курс химиотерапии

Примечание: вертикальные отрезки обозначают 95% доверительные интервалы.

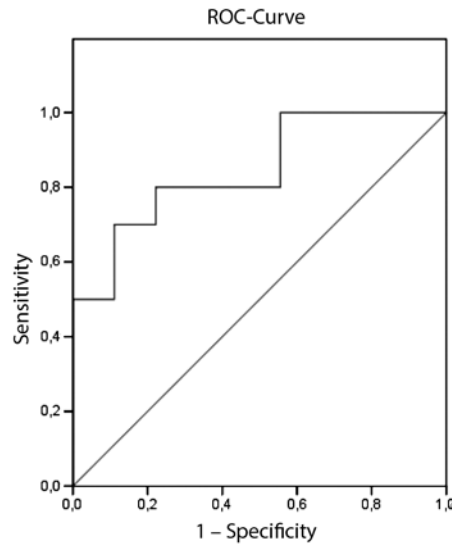


Рис. 3. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при прогнозировании 3-летней выживаемости в зависимости от уровня позитивности VEGF в опухолевой строме у пациентов, получавших химиотерапию

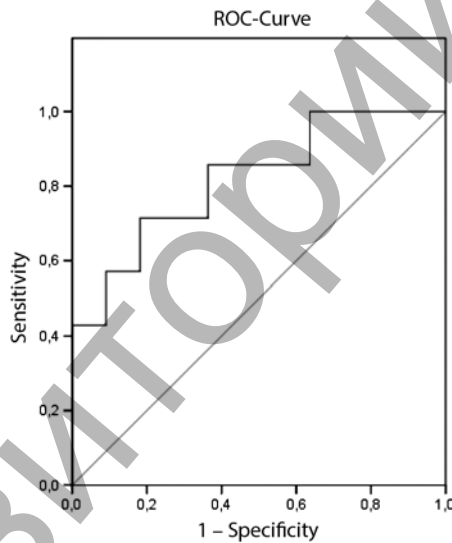


Рис. 4. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при прогнозировании 5-летней выживаемости в зависимости от уровня позитивности VEGF в опухолевой строме у пациентов, получавших химиотерапию

ROC-кривая, построенная для оценки значимости уровня позитивности VEGF в опухолевой строме (рис. 4) при прогнозировании пятилетней выживаемости, ограничивала площадь $0,82 \pm 0,10$ (достоверность различия с площадью под диагональю $=0,03$). Результаты ROC-анализа показывают, что при величине экспрессии VEGF в строме ниже 0,965 с чувствительностью 71% и специфичностью 82% можно прогнозировать, что продолжительность жизни у пациентов, получающих химиотерапию, будет менее 5 лет.

ВЫВОДЫ

1. При уровне позитивности VEGF в опухолевой строме ниже 0,95 (чувствительность 80% и специфичность 78%) можно прогнозировать, что

применение стандартной химиотерапии не даст положительного эффекта – скорректированная безрецидивная выживаемость будет менее 3 лет.

2. Если интенсивность стромальной экспрессии VEGF будет ниже 0,965, но больше либо равна 0,95 (чувствительность 71% и специфичность 82%), прогнозируется, что продолжительность жизни пациента, принимающего стандартную химиотерапию, составит от 3 до 5 лет (сомнительный терапевтический эффект).
3. Если уровень позитивности экспрессии VEGF в опухолевой строме больше либо равна 0,965, можно прогнозировать, что скорректированная безрецидивная выживаемость после стандартной химиотерапии превысит 5 лет (хороший терапевтический эффект).

Наилучших показателей выживаемости у пациентов с послеоперационной стандартной химиотерапией колоректального рака можно с высокой достоверностью ожидать при интенсивности стромальной экспрессии VEGF равной или превышающей 0,965.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonenkova N., Yakimovich G., Mashevskiy A., Moiseev T., Kirpichenko T. (2012) Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Belarusi: zabolevaemost, prezhdemennaya smertnost i sotsialnyye posledstviya [Malignant tumors in Belarus: morbidity, premature mortality and social implications]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 6, no 1, pp. 36–44.
2. Kohnyuk V. (2005) *Kolorektal'nyj rak* [Colorectal cancer]. Minsk: Charvest. (in Russian).
3. Vogel I., Soeth E., Ruder C. (2000) Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor. *Ann. Oncol*, vol. 11, no 43, pp. 183.
4. Haller D.G. (2001) New Approaches to Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. *Third International Conference Perspectives in Colorectal Cancer, a consensus meeting. Dublin*, pp. 107–111.
5. Gasparini G., Devilacqua P., Bonoldi E., Testolin A., Galassi A., Verderio P. (1995) Predictive and prognostic markers in a series of patients with head and neck squamous cell invasive carcinoma treated with concurrent chemoradiation therapy. *Clin. Cancer Res.* vol. 1, pp. 1375–1383.
6. Zetter BR. (1998) Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*, vol. 49, pp. 407–424.
7. Weistat-Saslow D, Steeg PS. (1994) Angiogenesis and colonization in the tumor metastatic process: basic and applied advances. *FASEB J*, vol. 8, pp. 401–407.
8. Alcalde R.E. (1997) Angiogenesis and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in oral squamous cell carcinoma. *Oncology*, vol. 54, no 4, pp. 324–28.
9. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., Novotny W. (2004) Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, vol. 3, pp. 391–400.
10. Bergers G., Benjamin L.E. (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*, vol. 3, pp. 401–10.
11. Jain R.K. (2005) Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, vol. 307, pp. 58–62.
12. Gerber H.P., Ferrara N. (2005) Pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res*, vol. 65, pp. 671–80.
13. Shtabinskaya T., Bodnar M., Lyalikov A., Basinsky V., Marshalek A. (2015) Znacheniye urovnya pozitivnosti CD105 v rake tolstoj kishki dlya prognoza effektivnosti himioterapii [Value of level of positivity CD105 in colon cancer for prediction of chemotherapy efficiency]. *Evrasijskij onkologicheskij zhurnal*, vol. 7, no 4, pp. 35–42.
14. Korzhevskij D., Gilyarov A. (2010) *Osnovy gistologicheskoy tekhniki* [Basics of histologic techniques]. St. Petersburg: SpecLit (in Russian).