

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

¹Штабинская Т.Т., ²Боднар М., ¹Ляликов С.А., ¹Басинский В.А., ³Маршалэк А.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

² Collegium Medicum в Быдгоще, Университет им Н. Коперника, Торунь, Польша

³Познаньский университет медицинских наук and Великопольский Центр Онкологии, Познань, Польша

Неоангиогенез является наиболее значимой стадией опухолевой прогрессии. Наиболее важным проангиогенным фактором является VEGF. Цель: оценка прогностической значимости уровня экспрессии VEGF1 в раке толстой кишки. Материалы и методы: проведен клиничко-морфологический анализ 72 случаев колоректального рака, резецированного в период с 2001 по 2011 гг. Иммуногистохимическое исследование с использованием мышиных моноклональных антител к VEGF1 выполнено в лаборатории Collegium Medicum в Быдгоще. Результаты: низкий уровень позитивности экспрессии VEGF в раке толстой кишки указывает на низкую дифференцировку опухоли с высоким пролиферативным, инвазивным и метастатическим потенциалом.

Ключевые слова: неоангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, колоректальный рак.

Введение

Обширные экспериментальные данные подтверждают, что ангиогенез играет центральную роль в процессе развития опухоли. Опухоли могут находиться в скрытом состоянии годами, до того момента, пока не произойдет трансформация клеток в ангиогенный фенотип [7]. Этот феномен известен как ангиогенное переключение. В его основе лежит нарушение баланса между ингибиторами и активаторами ангиогенеза. Из множества проангиогенных факторов, участвующих в неоангиогенезе, наиболее важным эффектором является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]. VEGF стимулирует рост клеток эндотелия сосудов, способствует их сохранению и пролиферации. В доклинических моделях было показано, что VEGF также обеспечивает сохранение уже имеющихся сосудов, способствует появлению структурных и функциональных нарушений (например, извилистости и повышенной проницаемости) [1]. Повышение проницаемости приводит к увеличению интерстициального и внутриопухолевого давления, способствуя проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло [3]. Показано, что VEGF играет важную роль в поддержке жизнеспособности вновь образованных неопластических сосудов, особенно при дефиците перифитов [3], тогда как низкий уровень экспрессии VEGF приводит к апоптозу эндотелиальных клеток [4]. В присутствии VEGF неопластическая сосудистая сеть продолжает существовать за счет усиления экспрессии антиапоптотических белков Bcl2, IAP, Bcl-A1, сурвивина и Erk. Таким образом, в течение всего времени развития опухоли интенсивность образования новых сосудов зависит от уровня синтеза VEGF [9]. Связь между уровнем ангиогенеза в опухолях различной локализации и метастазированием подтверждена корреляцией между течением заболевания и экспрессией VEGF в первичной опухоли [16]. Хотя такая связь не всегда бывает абсолютной, определение уровня экспрессии VEGF предлагается использовать в качестве маркера неблагоприятного прогноза [18]. Целью нашего исследования явилась оценка прогностической значимости уровня экспрессии VEGF в раке толстой кишки.

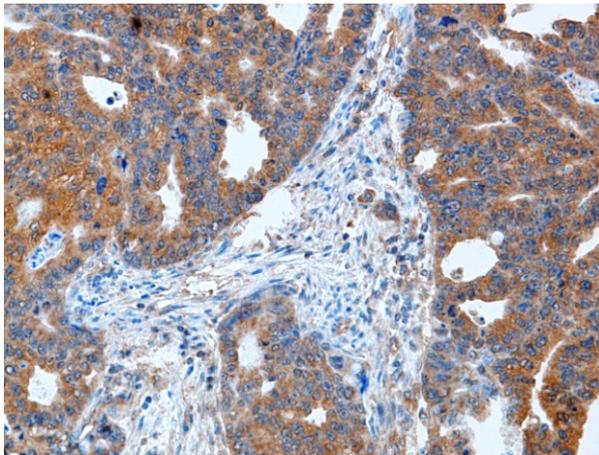
Материалы и методы

Материалом для исследования стали 72 наблюдения РТК, резецированного у 29 мужчин и 43 жен-

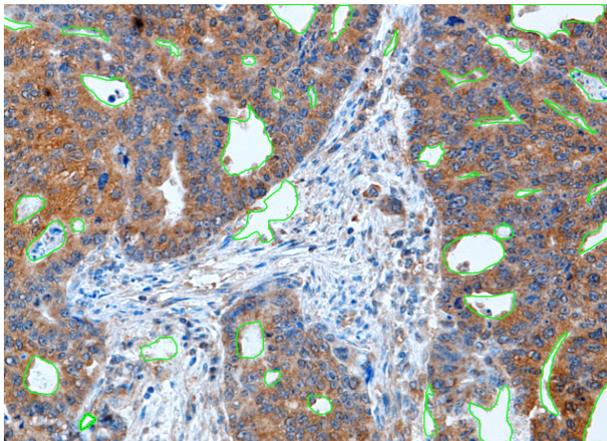
щин в Гродненском областном онкологическом диспансере (Беларусь). Все пациенты до оперативного вмешательства не получали никакого специального лечения. Изучены клинические данные по каждому пациенту: возраст, локализация опухоли, наличие метастазов, клиническая группа и т.д.), макроскопические параметры опухоли, архивные гистологические препараты. Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах толщиной 3–4 мкм с использованием 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 часов при +4°C. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор 3-диаминобензидина DAB+ (фирма «Dako», Дания). Ядра клеток окрашивали гематоксилином Майера. Контрольный срез оставляли без первой инкубации. Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции микропрепараты были сфотографированы в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения, полученных с использованием объектива ×20 с разрешением 1600×1200 пикселей, при помощи микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425 C. Экспрессия маркёров оценивалась количественно при помощи компьютерной программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567. Программа калибровалась, после чего результаты иммуногистохимических реакций оценивались, исходя из показателя “позитивность” (в интерфейсе программы “positivity”), определяемого компьютерной программой, по стандартному алгоритму подсчёта позитивных пикселей “Positive Pixel Count v9”. Данный показатель представляет собой отношение количества позитивно окрашенных пикселей к общему количеству пикселей в оцениваемых участках. Анализу подвергались все участки. Из анализа исключались гистологические артефакты при помощи инструмента “negative pen tool”. Значение показателя “позитивность” для наблюдения рассчитывалось как среднее значение позитивности всех изображений по правилам нахождения.

Статистический анализ проведен с использованием стандартного статистического пакета прикладного программного обеспечения STATISTICA

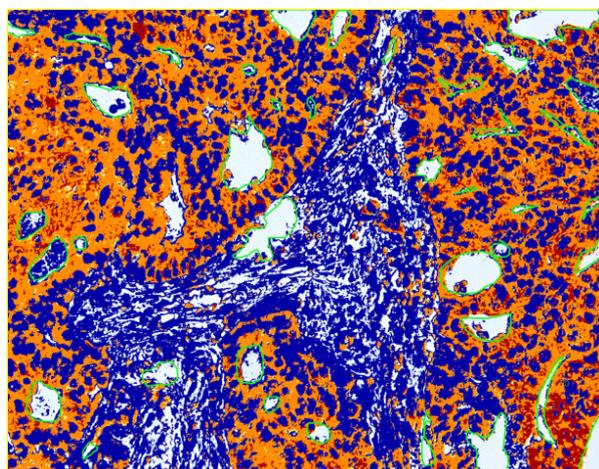
10,0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Для сравнения независимых переменных были использованы тест Mann-Whitney, Kruskal-Wallis и медианный. Зависимые переменные сравнивали с помощью теста Wilcoxon. Оценка достоверности различий между переменными, в случаях с количеством групп больше двух, были сделаны с использованием теста Kruskal-Wallis (множественные сравнения p величин). Связь между переменными оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия (корреляционные связи) считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в работе представлены в формате: медиана (нижняя квартиль-верхняя квартиль).



А



Б



В

Layers		Layer Attributes	Layer Regions
Layer 1			
Result 2			eler-squared
			Positivity = NPositive/NTotal
			0,467681
		Nwp = Number of Weak Positive	
		83249,0	
		Np = Number of Positive	
		1525875,0	
		Nsp = Number of Strong Positive	
		381841,0	
		Iwp = Total Intensity of Weak Positive	
		15681918,0	
		Ip = Total Intensity of Positive	
		200201993,0	
		Isp = Total Intensity of Strong Positive	
		30663772,0	
		Iavg = (Iwp+Isp)/(Nwp+Nsp)	
		124,838	
		Npr = Nwp/(Nwp+Nsp)	
		,191787	

Г

- А – Исходный иммуногистохимический микропрепарат, ув. 20;
 Б – Исключение из анализа неинформативных участков в среде программы Aperio ImageScore (инструмент “negative pen tool”);
 В – Результат работы алгоритма “positive pixel count” программы Aperio Image Score (красные поля – выраженная экспрессия, оранжевые – умеренно выраженная, желтые – слабовыраженная, синяя окраска – отсутствие экспрессии);
 Г – Генерирование и сохранение отчёта о результатах анализа изображения

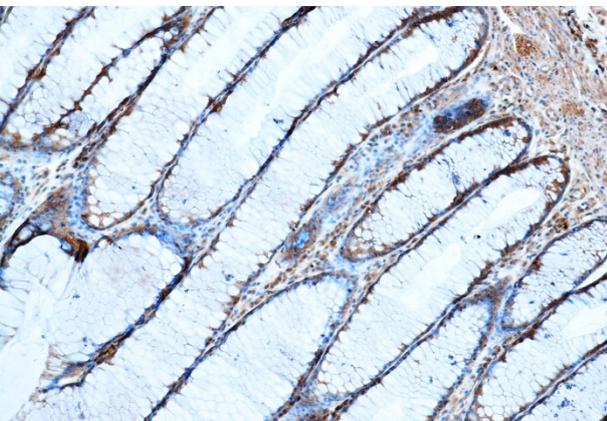
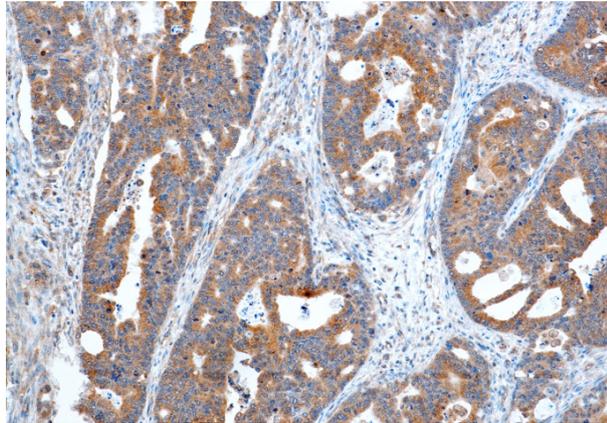
Рисунок 1. - Алгоритм оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров при помощи компьютерной программы Aperio ImageScore_v9.1.19.1567

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов колебался от 37 до 81 года, при этом у мужчин он был от 46 до 81 года, у женщин - от 37 до 80 лет. Преобладали старше 60 лет (76%). У большинства пациентов опухоль развивалась в дистальных отделах (59 случаев – 81,94%). КРР на момент операции в 11 случаях (15,4%) на I стадии, в 14 случаях (19,4%) – II стадии, в 33 (45,8%) – III и в 14 (19,4%) – IV. Наличие регионарных метастазов отмечено у 44 пациентов (61,1%). При этом N1 был выставлен в 33 случаях, а N2 в 11, соответственно. Прорастание в соседние органы и ткани выявлено в 6 случаях (8,3%). На момент постановки диагноза у 12 (16,6%) имелись гематогенные метастазы, у семерых из них (58,3%) в течение 5 лет появились новые. Во всех случаях проведено гистологическое исследование опухолей и выявлено, что рак имел гистологическое строение аденокарциномы разной степени дифференцировки: G1 выявлен у 29 (40,2%) пациентов, G2 – 26 (36,1%), G3 у 15 (20,8%) пациентов и G4 – у 2 (2,9%). За период наблюдения (с 2001 по 2015 гг) у 24 пациентов (33,3%) были выявлены рецидивы, при этом у 12 из них рецидив возник в течение первых двух лет после операции, а у остальных в течение 5 лет. В среднем рецидивировали опухоли через 2,24 года (1,75-3,43). Всего за период наблюдения умерли 45 пациентов (62,5%). Медиана продолжительности жизни пациентов после постановки диагноза составила 4,82 (2,81-10,41) года. Критерием оценки эффективности метода лечения онкологических заболеваний принято считать 5-летнюю выживаемость. Этот рубеж не перешагнули 35 пациентов (48,6%), а 23 из них не прожили и 3 лет после постановки диагноза.

Как и в исследованиях многих авторов [8], выяв-

лено, что уровень экспрессии VEGF в клетках рака толстой кишки выше, чем в краях операционных разрезов - 0,97 (0,94-0,98) и 0,91 (0,86-0,95), соответственно (рис. 2).



А

Б

**Рисунок 2. - Экспрессия VEGF в опухоли (А) и краях резекции (Б).
Окраска с использованием антител к VEGF 1. Ув.10**

Можно согласиться с мнением Miletic и соавт. [12], которые считают, что VEGF экспрессируется преимущественно опухолевыми клетками и в меньшей степени клетками окружающих тканей,

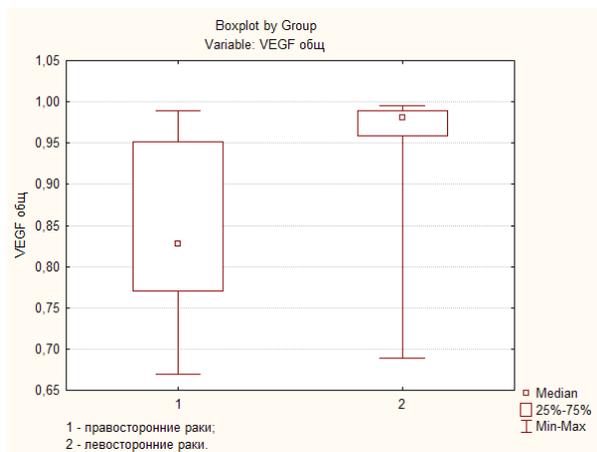


Рисунок 3. - Экспрессия VEGF в зависимости от локализации опухоли

мигрирующими макрофагами, фибробластами и эндотелием. Уровень позитивности VEGF в клетках опухоли на нашем материале был достоверно выше, чем в ее микроокружении - 0,99 (0,968-0,994) и 0,958 (0,925-0,986), соответственно, $p=0,003$).

С помощью теста Спирмена была выявлена тенденция к снижению уровня экспрессии VEGF в раке толстой кишки с увеличением возраста пациентов ($p=0,08$). Статистически значимых различий в зависимости от пола пациентов не обнаружено.

В работе Theodoropoulos G.E. и соавт. [15] экспрессия маркера коррелировала с левосторонним расположением опухоли, что было отмечено и в результатах нашего исследования. У тест Mann-Whitney выявил, что позитивность экспрессии VEGF в дистально локализованных раках выше по сравнению с проксимально локализованными (0,98 (0,95-0,98) и 0,82 (0,76-0,95), соответственно; $p=0,0016$) (рис. 3).

Многие авторы считают, что усиление экспрессии VEGF в колоректальном раке коррелирует с неблагоприятным прогнозом [5, 19]. Его уровень в низкодифференцированных формах опухоли в 10 раз превышает таковой в более дифференцированных формах опухоли [13, 17]. Известно, что интенсивность васкуляризации положительно связана со степенью дифференцировки и инвазии опухоли. Однако в литературных источниках имеются данные о большей экспрессии VEGF в паренхиме и строме опухолей со средними значениями плотности васкуляризации по сравнению с высокоплотными. Возможно, существуют механизмы регуляции синтеза и выделения эндотелиального фактора роста, действующие по принципу обратной связи. В нашем исследовании статистически значимые различия выявлены между высокодифференцированными (G1) и низкодифференцированными (G3) раками (0,98 (0,95-0,99) и 0,78 (0,69-0,90), соответственно; $p=0,0008$); а также умеренно дифференцированными (G2) и низкодифференцированными (G3) раками (0,97 (0,96-0,98) и 0,78 (0,69-0,90), соответственно; $p=0,0017$). В двухуровневой системе классификации: G1 и G2 считаются низкоградными, G3-4 высокоградными [10]. В группу 1 мы включили пациентов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями (54 случая), в группу 2 - с низко- и недифференцированными раками (18 случаев). Статистический анализ выявил достоверные различия между 1 и 2 группами (0,98 (0,96-0,98) и 0,78 (0,69-0,90), соответственно; $p=0,0001$) (рис. 4).

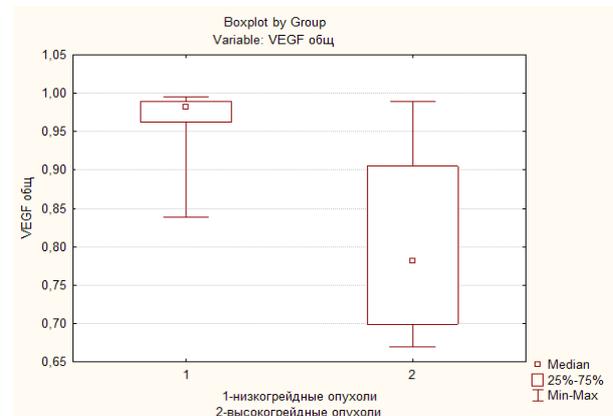


Рисунок 4 - Экспрессия VEGF в раке в зависимости от степени ее дифференцировки

Статистически значимой оказалась отрицательная корреляция между уровнем позитивности VEGF и стадией заболевания ($r=-0,30$; $p=0,013$). Повышение ферментативной активности, вероятно, свидетельствует о важной роли VEGF на ранних стадиях развития злокачественных опухолей, и, возможно, эти антигены могут стать биохимическими маркерами при ранней диагностике рассматриваемых новообразований [17].

Статистически значимые различия в интенсивности экспрессии VEGF установлены между IIА и IV стадиями заболевания (табл. 1, рис. 5).

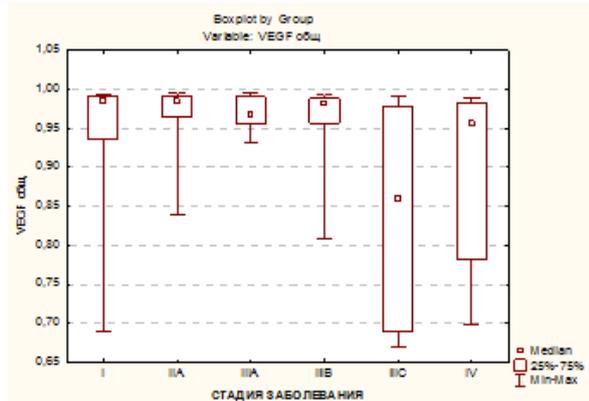


Рисунок 5 - Экспрессия VEGF в раке в зависимости от стадии заболевания

Таблица 1. - Значение попарных сравнений (Kruskal-Wallis test) уровня экспрессии VEGF в раке толстой кишки у пациентов с разными стадиями заболевания

Стадия	I	IIА	IIIА	IIIВ	IIIС
IIА	0,9				
IIIА	0,7	0,5			
IIIВ	0,5	0,5	0,9		
IIIС	0,1	0,09	0,2	0,09	
IV	0,2	0,04*	0,3	0,1	0,4

Примечания: знаком * отмечены достоверные различия

Размеры опухоли отрицательно коррелировали с уровнем экспрессии фактора роста эндотелия сосудов ($r=-0,26$; $p=0,03$). Статистически значимо этот показатель различался между pT2 и pT4 (0,98 (0,96-0,99) и 0,79 (0,7-0,9), соответственно; $p=0,023$), а также pT3 и pT4 (0,98 (0,95-0,99) и 0,79 (0,7-0,9), соответственно; $p=0,0047$) (рис. 6).

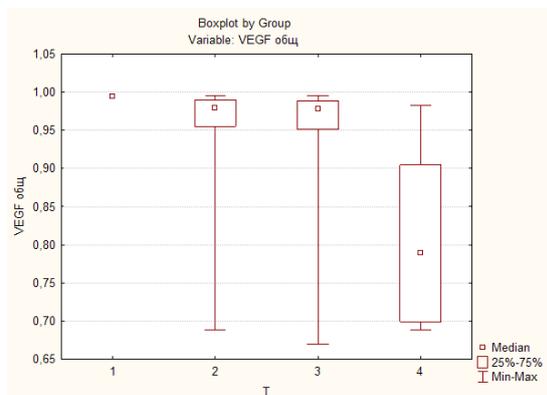


Рисунок 6. - Экспрессия VEGF в раке в зависимости от глубины инвазии

Позитивность экспрессии VEGF с метастазами в регионарные лимфоузлы (pN) уменьшилась с увеличением количества пораженных лимфоузлов ($r=-0,30$; $p=0,015$). Статистически значимыми оказались различия между pN0 и pN2 (0,98 (0,97-0,99) и 0,77 (0,69-0,96), соответственно; $p=0,013$), а также между pN1 и pN2 (0,98 (0,95-0,99) и 0,77 (0,69-0,96), соответственно; $p=0,011$) (рис. 7).

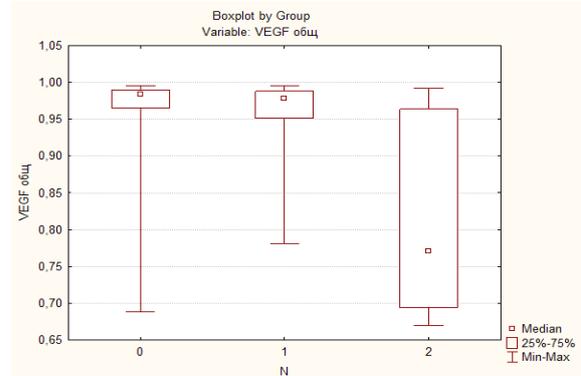


Рисунок 7. - Экспрессия VEGF в раке в зависимости от степени поражения регионарных лимфоузлов метастазами

Тест ранговой корреляции Спирмена выявил тенденцию снижения уровня позитивности экспрессии VEGF в раке толстой кишки с увеличением показателя pM ($r=-0,21$; $p=0,088$).

Положительная корреляция между уровнем экспрессии VEGF в первичных опухолях и вероятностью рецидивов показана в исследованиях различных видов злокачественных новообразований: миеломной лейкемии, раке молочной железы, толстой кишки, гепатоклеточной карциноме, мелкоклеточном раке легкого и яичников [14]. Результаты наших исследований не выявили статистически значимых различий уровня позитивности VEGF у пациентов с рецидивами в анамнезе и без них.

В работах по исследованию рака толстой кишки общая выживаемость и безрецидивный период значительно снижаются в случае выраженной экспрессии маркера [11, 13, 14]. В нашем исследовании статистически значимых различий в зависимости от 5-летней выживаемости пациентов выявлено не было. Однако в группе пациентов, умерших за период наблюдения, установлена положительная корреляционная связь между уровнем позитивности VEGF в раке и длительностью жизни пациентов после верификации диагноза ($r=0,46$; $p=0,0025$).

Таким образом, полученные данные подтверждают важность определения уровня экспрессии VEGF для дифференциальной диагностики предопухолевых процессов и рака толстой кишки, а также на ранних стадиях его прогрессирования. Однако по мере прогрессирования новообразования, увеличения ее размера с нарастанием гистологической дедифференцировки трактовка уровня экспрессии VEGF неоднозначная. Полученные нами данные согласуются с мнением ряда авторов о том, на поздних стадиях в опухоли накапливаются клоны клеток негативные по экспрессии VEGF [2].

Выводы

1. Уровень экспрессии VEGF в клетках рака толстой кишки выше, чем в краях операционных

разрезов - 0,97 (0,94-0,98) и 0,91 (0,86-0,95), соответственно, тест Wilcoxon показал, что эта разница является статистически значимой ($p=0,04$).

2. У тест Mann-Whitney выявил, что позитивность экспрессии VEGF в дистально локализованных раках выше по сравнению с проксимально локализованными новообразованиями ($p=0,0009$).

3. Тест Спирмена показал тенденцию к снижению уровня экспрессии VEGF в раке толстой кишки с увеличением возраста пациентов ($p=0,08$). Статистически значимых различий в зависимости от пола пациентов не обнаружено.

4. Размеры опухоли отрицательно коррелировали с уровнем экспрессии фактора роста эндотелия сосудов ($r=-0,26$; $p=0,03$). У тест Mann-Whitney выявил различия: pT2 и pT4 ($p=0,023$), а также pT3 и pT4 ($p=0,0047$).

5. У больных с метастазами в регионарные лимфоузлы (pN) выявлено достоверное уменьшение уровня

экспрессии VEGF при увеличении количества пораженных лимфоузлов ($r=-0,30$; $p=0,015$). Статистически значимыми оказались различия между pN0 и pN2 ($p=0,013$), а также между pN1 и pN2 ($p=0,011$).

6. Не выявлено статистически значимых различий уровня позитивности VEGF у пациентов с рецидивами и без рецидивов, а также его влияния на 5-летнюю выживаемость. Однако в группе пациентов, умерших за период наблюдения, тест Спирмена показал положительную корреляцию между уровнем позитивности VEGF в раке и длительностью жизни пациентов после верификации диагноза ($r=0,46$; $p=0,0025$).

Вывод

Низкий уровень позитивности экспрессии VEGF в раке толстой кишки указывает на низкую дифференцировку опухоли с высоким пролиферативным, инвазивным и метастатическим потенциалом.

Литература

1. Дятченко О. Т. Выживаемость онкологических больных на популяционном уровне (данные первого в России канцер-регистра) / Дятченко О. Т., Мерабишвили В. М., Попова С. П., Аналькова И. В. // Российский Журнал Вопросы онкологии. - 2000. - № 3. - С. 263-273.

2. Карамышева А. Анти-ангиогенная терапия: надежды и разочарования: Сигнальные системы, регулирующие ангиогенез опухоли, и их изменение при опухолевой прогрессии // Lap Lambert Academic Publishing GmbH KG, 2013 – 72 с.

3. Abramsson A., Berlin O., Papayan H. et al. Analysis of mural cell recruitment to tumor vessels. *Circulation*. 2002; 105 (1): 112–117.

4. Benjamin L.E., Keshet E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94 (16): 8761–8766.

5. Cascinu S, Graziano F, Valentini M. et al. Vascular endothelial growth factor expression, S-phase fraction and thymidylate synthase quantitation in node-positive colon cancer: relationships with tumor recurrence and resistance to adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001 Feb; 12(2):239-44.

6. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med*. 2003; 9 (6): 669–676.

7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *The Oncologist* 2004, 9 (1), 2-10.

8. George ML, Tutton MG, Janssen F. et al. VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia*. 2001 Sep-Oct; 3(5):420-7.

9. Gerber H.P., McMurtrey A., Kowalski J. et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J. Biol. Chem*. 1998; 273 (46): 30336–30343.

10. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

11. Liang WC1, Wu X, Peale FV. Et al. Cross-species vascular endothelial growth factor (VEGF)-blocking antibodies completely inhibit the growth of human tumor xenografts and measure the contribution of stromal VEGF. *J Biol Chem*. 2006 Jan 13; 281(2):951-61. Epub 2005 Nov 7.

12. Miletic H. et al. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin*.

Literatura

1. Dyatchenko O. T. Vyizhivaemost onkologicheskikh bolnyh na populyatsionnom urovne (dannyye pervogo v Rossii kantser-registra) / Dyatchenko O. T., Merabishvili V. M., Popova S. P., Analkova I. V. // Rossiyskiy Zhurnal Voprosy onkologii. - 2000. - № 3. - S. 263-273.

2. Karamyisheva A. Anti-angiogennaya terapiya: nadezhdy i razocharovaniya: Signalnyie sistemyi, reguliruyuschie angiogenez opuholi, i ih izmenenie pri opuholevoy progressii // Lap Lambert Academic Publishing GmbH KG, 2013 – 72 s.

3. Abramsson A., Berlin O., Papayan H. et al. Analysis of mural cell recruitment to tumor vessels. *Circulation*. 2002; 105 (1): 112–117.

4. Benjamin L.E., Keshet E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94 (16): 8761–8766.

5. Cascinu S, Graziano F, Valentini M. et al. Vascular endothelial growth factor expression, S-phase fraction and thymidylate synthase quantitation in node-positive colon cancer: relationships with tumor recurrence and resistance to adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001 Feb; 12(2):239-44.

6. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med*. 2003; 9 (6): 669–676.

7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *The Oncologist* 2004, 9 (1), 2-10.

8. George ML, Tutton MG, Janssen F. et al. VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia*. 2001 Sep-Oct; 3(5):420-7.

9. Gerber H.P., McMurtrey A., Kowalski J. et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J. Biol. Chem*. 1998; 273 (46): 30336–30343.

10. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

11. Liang WC1, Wu X, Peale FV. Et al. Cross-species vascular endothelial growth factor (VEGF)-blocking antibodies completely inhibit the growth of human tumor xenografts and measure the contribution of stromal VEGF. *J Biol Chem*. 2006 Jan 13; 281(2):951-61. Epub 2005 Nov 7.

12. Miletic H. et al. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin*. 2009; 13 (4): 455–468.

2009; 13 (4): 455–468.

13. Poon RT, Ng IO, Lau C. et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg.* 2001 Feb; 233(2):227-35.

14. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control.* 2002 Mar-Apr; 9(2 Suppl):36-44.

15. Theodoropoulos GE1, Lazaris AC, Theodoropoulos VE, Papatheodosiou K, Gazouli M, Bramis J, Patsouris E, Panoussopoulos D. Hypoxia, angiogenesis and apoptosis markers in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Apr; 21(3):248-57. Epub 2005 Jul 29.

16. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M. et al. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *British Journal of Surgery Society Ltd.* 2006, Vol.93, Issue 12, P.1456-63.

17. Toi M, Bando H, Ogawa T, Muta M, Horing C, Weich HA. Significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)/soluble VEGF receptor-1 relationship in breast cancer. *Int J Cancer.* 2002; 98:14–18.

18. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1991. - № 324(1). – P. 1–8.

19. Van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JL. et al. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2000 Mar; 6(3):1063-72.

13. Poon RT, Ng IO, Lau C. et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg.* 2001 Feb; 233(2):227-35.

14. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control.* 2002 Mar-Apr; 9(2 Suppl):36-44.

15. Theodoropoulos GE1, Lazaris AC, Theodoropoulos VE, Papatheodosiou K, Gazouli M, Bramis J, Patsouris E, Panoussopoulos D. Hypoxia, angiogenesis and apoptosis markers in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Apr; 21(3):248-57. Epub 2005 Jul 29.

16. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M. et al. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *British Journal of Surgery Society Ltd.* 2006, Vol.93, Issue 12, P.1456-63.

17. Toi M, Bando H, Ogawa T, Muta M, Horing C, Weich HA. Significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)/soluble VEGF receptor-1 relationship in breast cancer. *Int J Cancer.* 2002; 98:14–18.

18. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1991. - № 324(1). – P. 1–8.

19. Van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JL. et al. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2000 Mar; 6(3):1063-72.

ASSESSMENT OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXPRESSION LEVEL OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN COLORECTAL CANCER

¹Shtabinskaya T.T., ²Bodnar M., ¹Lyalikov S.A., ¹Basinskiy V.A., ³Marshalek A.

¹Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

²Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland

³Poznan University of Medical Sciences and Greater Poland Oncology Center, Poznan, Poland

Neoangiogenesis is the most significant stage of tumor progression. The most important is proangiogenic factor VEGF. Objective: To evaluate the prognostic significance of the expression level of VEGF1 in colon cancer. Materials and Methods: the clinical and morphological analysis of 72 cases of colorectal cancer resected between 2001 and 2011 was performed. Immunohistochemical studies using mouse monoclonal antibodies to VEGF1 were performed in the laboratory of Collegium Medicum in Bydgoszcz. Results: low positivity of VEGF expression in colon cancer indicates low differentiation of tumors with high proliferative, invasive and metastatic potential.

Key words: neoangiogenesis, vascular endothelial growth factor, colorectal cancer.

Адрес для корреспонденции: e-mail: neuro.grsmu@tut.by

Поступила 30.04.2015