

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОСОСУДОВ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Томчук О.Н.¹, Сеньчукова М.А.², Стадников А.А.¹, Зайцев Н.В.³, Никитенко Н.В.⁴

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LYMPHOID TISSUE AND MICROVESSELS IN REGIONAL LYMPH NODES IN GASTRIC CANCER

Tomchuk O.N., Senchukova M.A., Stadnikov A.A., Zaytsev N.V., Nikitenko N.V.

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. кафедрой – профессор А.А. Стадников); ²кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии (зав. кафедрой – профессор А.Г. Шехтман) ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет»; ³Патологоанатомическое отделение (зав. отделением – Зайцев В.Б.) ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; ⁴ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» МЗ Краснодарского края.

Изучены морфологические особенности лимфоидной ткани и микрососудов в регионарных лимфоузлах (РЛУ) без метастазов у 49 пациентов раком желудка (РЖ). Гистологические срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к CD34, что позволило выделить в ткани РЛУ несколько типов микрососудов: микрососуды (МС) обычного строения, дилатированные капилляры (ДК) и атипичные капилляры (АК) с бластным фенотипом эндотелиальных клеток. Установлены положительные корреляции площади РЛУ с площадью лимфоидных фолликулов (ЛФ), площадью герминативных центров в них, диаметром ЛФ, с количеством ЛФ на границе слизистой оболочки желудка (СОЖ) и опухоли и наличием ДК в подслизистой основе СОЖ и отрицательные корреляции - с плотностью ЛФ и плотностью МС в них. Площадь ЛФ положительно коррелировала с площадью герминативных центров, плотностью МС в герминативных центрах и отрицательно - с плотностью ЛФ. Диаметр ЛФ положительно коррелировал с Т стадией РЖ и отрицательно с 3-х летней безрецидивной выживаемостью, а их плотность - с размером опухоли, N стадией и Т стадией РЖ. Наличие АК было связано со степенью дифференцировки опухоли, типом роста опухоли и количеством ЛФ на границе опухоли и слизистой оболочки желудка (СОЖ). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в РЛУ реактивные изменения лимфоидной ткани и процессы ангиогенеза связаны между собой, с выраженностью воспалительных изменений в строме опухоли, а также с клиническими харак-

теристиками и прогнозом рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, ангиогенез, лимфатические узлы, лимфоидные фолликулы.

The morphological features of lymphoid tissue and microvessels in samples of regional lymph nodes without metastases were studied in 44 patients with gastric cancer. The samples were stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemically using antibodies to CD34. In lymph nodes identified the following types of microvessels: the usual microvessels, the dilated capillaries and the atypical capillaries that were formed by the cells with the phenotype of the blast. Presence of abnormal capillary endothelial cells of blast phenotype was associated with the degree of differentiation of gastric cancer, the type of tumor growth and the amount of lymph follicles to the border of the tumor and gastric mucosa. Also, positive correlation with the area of the square of germinal centers of lymph follicles, an area of germinal centers, the size of the of lymph follicles, with the number of lymph follicles on the border of the gastric mucosa and tumors and the presence of dilated capillaries in the gastric submucosa and negative - a density of lymph follicles and microvessel density in them. LF area was positively correlated with the area of germinal centers, microvessel density in the germinal centers and negatively - with a density of lymph follicles. Size of lymph follicles were positively correlated with T stage gastric cancer and negatively with the 3-year disease-free survival. Density of lymph follicles was associated with tumor size, N stage and T stage of gastric cancer. Thus, these data suggest that reactive changes of in regional lymph nodes lymphoid tissue and processes angiogenesis in regional lymph nodes associated with inflammatory changes in the stroma of tumors, but also with clinical characteristics and prognosis of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer, angiogenesis, lymph nodes, lymphoid follicles..

Введение. Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. По данным M. Onoyama et al (2011) РЖ занимает 4 место в мире

у мужчин и 5 место у женщин по распространенности [1]. Следует отметить, что результаты лечения РЖ нельзя считать удовлетворительными. В структуре смертности от злокачественных новообразований эта патология прочно занимает 2 место в большинстве развитых стран мира [2,3,4], а 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных не превышает 15% - 30% [5]. В связи с этим, поиск новых подходов к диагностике и лечению РЖ является актуальной задачей современной онкологии, решение которой невозможно без познания основных механизмов опухолевой прогрессии.

Одним из важнейших факторов, связанных с прогрессией злокачественных новообразований, является ангиогенез [6]. Оценка активности ангиогенеза важна как для прогноза заболевания, так и для выбора оптимальной схемы лечения, в частности с использованием ангиоблокаторов [7,8]. Большое число исследований свидетельствует о тесной взаимосвязи между активностью ангиогенеза и степенью опухолевой инвазии, наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (ЛУ) и прогнозом заболевания, в том числе и при РЖ [7, 8, 9, 10]. В тоже время известно, что сосуды опухоли гетерогенны по своей морфологии и разные типы сосудов отличаются не только по клиническому значению, но и по чувствительности к противоопухолевой терапии [11, 12]. Что касается морфологических особенностей сосудов в ткани РЛУ, то этот вопрос остается малоизученным.

Другим фактором, тесно связанным с процессами ангиогенеза и опухолевой прогрессией, является воспаление. Показано, что активные воспалительные процессы приводят к увеличению секреции иммунными клетками цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз, являющихся активаторами опухолевого ангиогенеза [13, 14, 15]. В недавних исследованиях было отмечено, что при РЖ на прогноз заболевания влияют как абсолютные значения плотности иммунных клеток, так и их соотношения в опухоли, строме и прилежащей слизистой оболочке желудка (СОЖ). При этом плотность макрофагов и Т-регулирующих лимфоцитов в строме опухоли и прилежащей СОЖ были наиболее значимыми показателями в прогностическом плане [16].

Следует отметить, что организм представляет собой единую систему. Хорошо известно, что воспалительные изменения в эпителиальных тканях приводят к реактивным изменениям в регионарных лимфатических коллекторах. Учитывая, что процессы опухолевого роста, воспаления и ангиогенеза тесно связаны между собой, можно предположить, что эти факторы могут вызывать и соответствующие изменения в ткани регионарных ЛУ. Однако в доступной научной литературе мы

не встретили публикаций, которые комплексно изучали бы эту проблему.

Цель исследования - изучить особенности ангиогенеза и реактивных изменений в ткани РЛУ при РЖ и их связь с клиническими характеристиками и прогнозом заболевания.

Материал и методы исследования. В данное проспективное исследование были включены 44 пациента РЖ, которым была выполнена радикальная операция в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере в период с января 2008 по декабрь 2010 года. Среди них 26 (%) мужчин и 18 (%) женщин. Средний возраст больных составил $61,6 \pm 1,27$ лет. Опухоль располагалась в верхней трети у 13 (29,5%), в средней трети - 9 (20,5%) и нижней трети у 21 (47,7%). Тотальный рак был выявлен у 1 (2,3%) пациента.

РЖ кишечного типа наблюдался у 19 (43,2%) пациентов, диффузного - у 25 (56,8%). Высокодифференцированная аденокарцинома была выявлена в 12 (27,3%) случаях, умеренно-дифференцированная аденокарцинома - в 7 (15,9%), низкодифференцированная аденокарцинома и недифференцированный РЖ - в 5 (11,4%) случаях и перстевидно-клеточный рак - у 20 (45,4%) пациентов.

Стадия T1-2N0M0 была у 7 (15,9%) пациентов, T3N0M0 - у 6 (13,2%), T3-4N1M0 - у 7 (15,9%) и T3-4N2M0 - у 14 (28,8%).

Пациенты с хроническими заболеваниями на стадии декомпенсации, острыми воспалительными заболеваниями, обострением аллергического процесса, а также больные, получающие кортикостероидные, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные средства и неоадьювантную терапию не вошли в исследование.

Забор материала для исследования проводился сразу же после удаления операционного препарата. 2-3 лимфоузла, расположенных в большом сальнике на расстоянии от 1 до 2 см от стенки желудка, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с дальнейшей процедурой стандартной гистологической обработки. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически (ИГХ) с использованием антител к CD фирмы "Thermo Scientific" (Ab-1 CloneQBEnd/10). Для ИГХ срезы толщиной 4 мкм наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°С на протяжении 18 часов. Депарафинизацию и демаскировку антигенов проводили в РТ-модуле при температуре 121°С в течение 20 мин с последующим остыванием 90 мин. В качестве системы визуализации применялась Ultra Vision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen. Для негативного контроля окраску гистопрепаратов проводили с раствором для разведения антител (UltrAb Diluent).

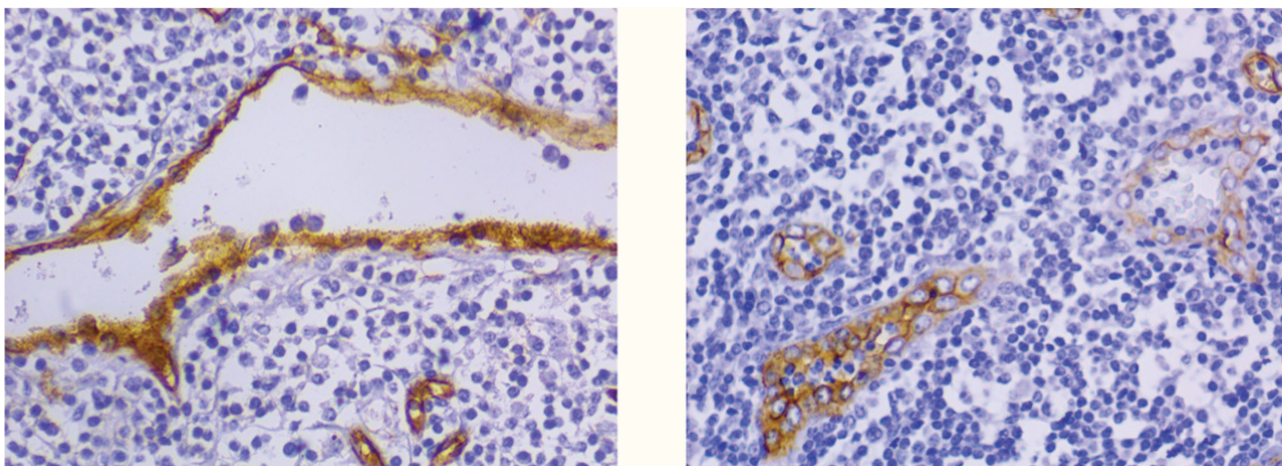


Рис. 1. Типы сосудов в ткани лимфатического узла: А – дилатированные капилляры, Б – атипичные капилляры с бластным фенотипом выстилающих клеток. ИГХ окраска с антителами к CD34. Ув. 600.

В ткани ЛУ оценивали: площадь ЛУ, площадь лимфоидных фолликулов (ЛФ) и их герминативных центров, средний диаметр ЛФ. В зависимости от диаметра ЛФ пациенты были разделены на 2 группы: с диаметром менее 865 мкм и диаметром равным или более 865 мкм (66 перцентиль). На условную единицу площади (УЕП) ЛУ равную 1 см² подсчитывали плотность ЛФ, плотность микрососудов (МС) обычного строения в ЛФ, их герминативных центрах и в мозговом слое ЛУ. В зависимости от плотности ЛФ пациенты были распределены на 2 группы: в 1 группу вошли пациенты с низкой плотностью ЛФ меньше 3,5 на 1 см², во 2 группу - с нормальной и высокой плотностью ЛФ (равной или больше 3,5 на 1 см² - 34 перцентиль). Плотность МС оценивали в точках «максимальной васкуляризации», путем подсчета суммарного количества капилляров и отдельных клеток, экспрессирующих CD34 на УЕП (Goddard J.C. et al, 2002).

Полуколичественным способом при малом увеличении (x100) оценивали количество дилатированных капилляров с атипией (нет, единичные, множественные) и наличие атипичных сосудов с бластным фенотипом эндотелиальных клеток (нет, есть).

Полученные данные были сопоставлены с клинико-морфологическими характеристиками РЖ: локализацией, гистологическим типом, степенью дифференцировки опухоли, Т и N стадией. Также оценивали связь отмеченных показателей с наличием дилатированных капилляров (ДК) в подслизистой основе СОЖ и наличием ЛФ и очаговых лимфоидных инфильтратов в прилежащей к опухоли СОЖ, изученных нами ранее [17, 18]. В частности было отмечено, что наличие дилатированных капилляров в подслизистой основе СОЖ связано с наличием метастазов в регионарных ЛУ и ухудшение отдаленных результатов лечения

РЖ [17].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Взаимосвязь между различными показателями определяли, используя непараметрические методы (ранговой корреляции по Spearman (ρ) и гамма). Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Анализ общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости выполняли по методу Каплана-Майера (Kaplan-Meier). Сравнение показателей выживаемости между группами больных проводили с использованием Long-Rank теста. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучение особенностей ангиогенеза в ткани регионарных ЛУ было отмечено несколько типов сосудов, отличающихся по морфологии и клинической значимости: МС обычного строения, дилатированные капилляры (ДК) и атипичные капилляры (АК) с бластным фенотипом выстилающих эндотелиальных клеток. МС обычного строения имели диаметр 5-40 мкм. Выстилающие эндотелиальные клетки имели обычное строение (рис. 1).

ДК были представлены сосудами неправильной формы с диаметром 40 и более мкм. Эндотелиальные клетки, выстилающие описанные сосуды часто располагались хаотично, имели неправильную форму и размытые контуры. Во многих сосудах данного типа наблюдался стаз форменных элементов крови.

АК были представлены капиллярами разных размеров, чаще всего правильной формы. Эндотелиальные клетки имели крупные светлые ядра с нежно-сетчатой структурой хроматина, что характерно для бластных клеток, и тонкий ободок

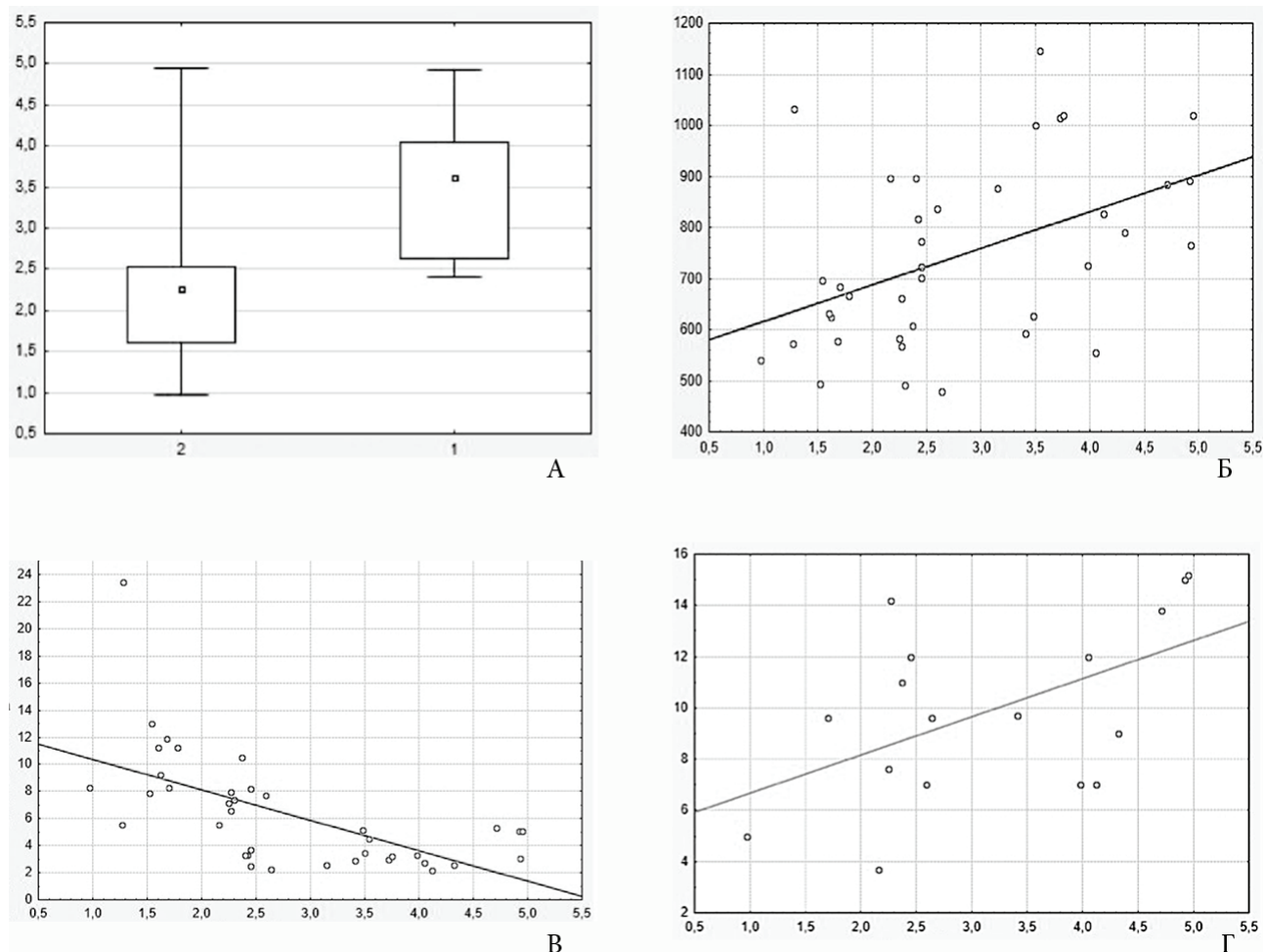


Рис. 2. Площадь лимфоузлов в зависимости от: А – площади лимфоидных фолликулов, Б – размеров лимфоидных фолликулов, В – плотности лимфоидных фолликулов, Г – плотности микрососудов в лимфоидных фолликулах.

цитоплазмы, слабо окрашивающийся маркером CD34. Клетки вплотную прилежали друг к другу и нередко были вертикально ориентированы к стенке сосуда.

При сравнении реактивных изменений в ткани регионарных ЛУ с клинко-морфологическими характеристиками РЖ, особенностями ангиогенеза и воспалительной инфильтрации в прилежащей к опухоли СОЖ установлено следующее:

Площадь ЛУ положительно коррелировала с площадью ЛФ ($r=0,644$, $p=0,0001$) и площадью герминативных центров ($r=0,394$, $p=0,014$), диаметром ЛФ ($r=0,465$, $p=0,003$) и отрицательно - с плотностью ЛФ ($r=-0,388$, $p=0,02$) и плотностью МС в них ($r=-0,504$, $p=0,003$). Увеличение площади ЛУ было связано с увеличением площади и размеров ЛФ и снижением плотности ЛФ и плотности МС в них (рис. 2).

Также отмечены отрицательные корреляции площади ЛУ с количеством ЛФ на границе СОЖ и опухоли ($r=-0,618$, $p=0,01$) и наличием ДК в

подслизистой основе СОЖ ($r=-0,508$, $p=0,008$). Площадь ЛУ была меньше множественных ЛФ на границе СОЖ и опухоли ($2,9 \pm 1,1$ и $1,87 \pm 0,6$, соответственно при отсутствии или единичных ЛФ и при множественных ЛФ, $p=0,002$) и при наличии ДК в подслизистой основе СОЖ ($3,49 \pm 1,3$ и $2,36 \pm 0,9$, соответственно при отсутствии и наличии ДК в подслизистой основе СОЖ, $p=0,03$).

Площадь ЛФ положительно коррелировала с площадью герминативных центров ($r=0,72$, $p=0,003$), плотностью МС в герминативных центрах ($r=0,667$, $p=0,003$) и отрицательно коррелировала с плотностью ЛФ ($r=-0,338$, $p=0,016$). Увеличение площади ЛФ сопровождалось увеличением площади герминативных центров, увеличением плотности МС в них и снижением плотности ЛФ.

В свою очередь, диаметр ЛФ положительно коррелировал с Т стадией РЖ ($r=0,464$, $p=0,003$) и отрицательно с 3-х летней безрецидивной выживаемостью (гамма=-0,484, $p=0,002$). Размеры ЛФ были больше при Т3-4 стадиях, чем при Т1-Т2

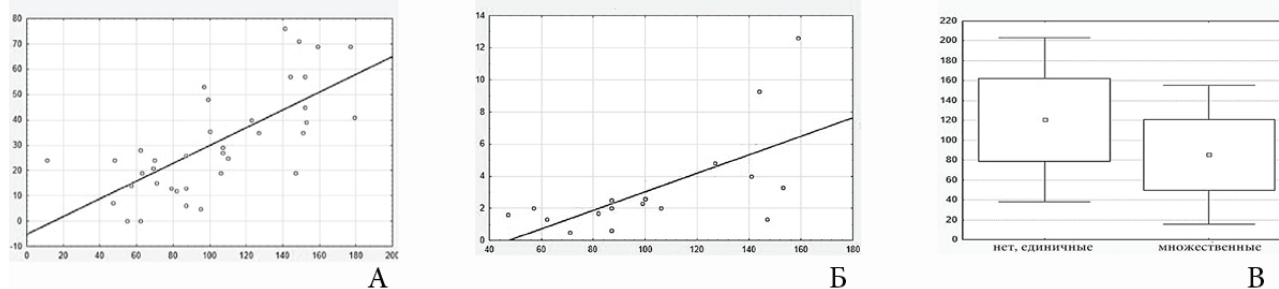


Рис. 3. Площадь лимфоидных фолликулов в зависимости от: А – площади герминативных центров, Б – плотности микрососудов в герминативных центрах, В – плотности лимфоидных фолликулов.

($665,7 \pm 145,6$ и $808,6 \pm 176,8$, соответственно, при Т1-2 и Т3-4, $p=0,009$). Отмечено достоверное снижение 3-х летней безрецидивной выживаемости (БВ) с 87,5% до 42,5% ($p=0,005$) в группе пациентов со средним размером ЛФ больше 865 мкм.

Плотность ЛФ была связана с Т-стадией (гамма=-0,598, $p=0,001$) и N стадией (гамма=-0,524, $p=0,07$) РЖ. При высокой плотности ЛФ (больше 3,5 на УЕП) чаще выявлялась Т1-Т2 стадия (в 62,5% и 14,3%, соответственно, при высокой и низкой плотности ЛФ, $p=0,004$) и отсутствовали метастазы в РЛУ (66,67% и 35,71%, соответственно, при низкой и при высокой плотности ЛФ, $p=0,04$). При низкой плотности ЛФ отмечена тенденция к снижению 3-х летней общей выживаемости (ОВ) с 91,7% до 71,4% ($p=0,11$).

Плотность МС и наличие ДК не было связано с клиническими и морфологическими характеристиками РЖ. В тоже время, наличие АК с бластным фенотипом эндотелиальных клеток было связано со степенью дифференцировки РЖ (гамма=0,516, $p=0,002$), типом роста опухоли (гамма=0,739, $p=0,0004$) и количеством ЛФ на границе опухоли и СОЖ (гамма=-0,714, $p=0,02$). АК чаще наблюдались при низкодифференцированном и перстневидно-клеточном РЖ (в 33%, 0%, 60% и 65%, соответственно при высокодифференцированной, умеренно-дифференцированной, низкодифференцированной аденокарциноме и перстневидно-клеточном раке, $p=0,005$), при диффузном типе роста (в 21,1% и 64,0%, соответственно, при кишечном и диффузном типе роста, $p=0,004$) и реже при множественных ЛФ на границе опухоли и СОЖ (в 66,67% и 25%, соответственно, при отсутствии и единичных и при множественных ЛФ на границе опухоли и СОЖ, $p=0,05$).

Обсуждение. На сегодняшний день ангиогенез рассматривают как важнейший маркер, влияющий на рост и метастазирование злокачественных новообразований, исход заболевания, чувствительность к противоопухолевой терапии [19]. Однако следует отметить, что большинство

исследований особенностей ангиогенеза при злокачественных опухолях, в том числе и при РЖ, связаны с изучением сосудов стромы опухоли и прилежащей к ней СОЖ. Что касается особенностей ангиогенеза в регионарных ЛУ, то эта проблема остается малоизученной. Имеющиеся в научной литературе данные относятся преимущественно к изучению экспрессии VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) в ткани ЛУ [20,21,22]. В частности установлено, что увеличение экспрессии VEGF в ткани регионарных ЛУ связано с гиперплазией перитуморальных лимфатических сосудов и метастатическим поражением ЛУ, что, в свою очередь, может свидетельствовать о связи неоангиогенеза в ткани регионарных ЛУ с прогрессией злокачественных новообразований. Таким образом, учитывая, что лимфоузлы выполняют лимфопролиферативную, иммунную и барьерную функцию [23] исследование особенностей реактивных изменений лимфоидной ткани и особенностей ангиогенеза при злокачественной росте несомненно представляют интерес, как с научной, так и с клинической точки зрения.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что сосуды в опухоли и прилежащих тканях неоднородны по морфологии и клинической значимости [11, 12, 17, 18]. При изучение особенностей ангиогенеза в ткани регионарных ЛУ также были выделены три типа сосудов: МС обычного строения, ДК и АК с бластным фенотипом выстилающих эндотелиальных клеток. С клиническими характеристиками РЖ, а именно с диффузным типом РЖ, были связаны только АК. В тоже время отмечено, что плотность МС обычного строения в ЛФ и герминативных центрах связаны, соответственно, с площадью ЛУ и площадью ЛФ, что может свидетельствовать о тесной связи плотности МС с лимфопролиферативными процессами в ткани лимфоузла.

Не менее интересной выглядит и связь между диаметром и плотностью ЛФ и клиническими характеристиками РЖ. Снижение плотности ЛФ

было связано с более распространенными стадиями РЖ и ухудшением отдаленных результатов лечения этой патологии. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что снижение лимфопролиферативных процессов в ткани регионарных ЛУ может способствовать прогрессии РЖ. Истощение же лимфоидной ткани, согласно полученным данным, может быть обусловлено активными воспалительными изменениями на границе опухоли и СОЖ, что проявляется отрицательными корреляциями между размерами ЛУ и наличием ЛФ в перитуморальной области.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что процессы ангиогенеза, и выраженность воспаления в строме опухоли и ткани ЛУ связаны между собой, а также с клиническими характеристиками и прогнозом РЖ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Onoyama H1, Iwasaki Y, Ohashi M, Iwanaga T, Ohinata R, Maeda Y, Omuro Y, Sasaki E, Shimoyama T, Tateishi Y. A case of gastric neuroendocrine cell carcinoma successfully treated by neoadjuvant chemotherapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2011. – Vol. 38(12). – P. 2131-3.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2014. – 249 с.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Маховский В.В. Состояние проблемы и пути оптимизации тактики хирургического лечения больных раком желудка старшей возрастной группы // *Хирургия*. – 2008. – № 10. – с. 73 – 79.
4. Khedmat H., Panahian M., Mashahdian M. et al. Prognostic factors and survival in stomach cancer - analysis of 15 years of data from a referral hospital in iran and evaluation of international variation // *Onkologie*. – 2011. – Vol. 34(4) – P. 178-8.
5. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention // *World J Gastrointest Oncol*. – 2012. – Vol. 4(7). – P. 156–169.
6. Folkman J. Is tissue mass regulated by vascular endothelial cells? Prostate as the first evidence // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139(2). – P. 441-2.
7. Lazar D., Taban S., Raika M., Sporea I., Cornianu M., Goldiş A. et al. Immunohistochemical evaluation of the tumor neoangiogenesis as a prognostic factor for gastric cancers. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2008; 49 (2): 137–148.
8. Wang Y. D., Wu P., Mao J. D., Huang H., Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. *World J Gastroenterol*. 2007; 46 (13): 6269–6273.
9. Pollard J.W. Trophic macrophages in development and disease // *Nat Rev Immunol*. – 2009. – Vol. 9(4). – P. 259-70.
10. Shen Z., Zhou S., Wang Y. et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+ Treg numbers and Foxp3+/CD8+ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 136(10). – P. 1585-95.
11. Nagy J.A., Dvorak H.F. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets // *Clin Exp Metastasis*. – 2012. – Vol. 29(7). – P. 657-62.
12. Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability, and angiogenesis // *Am J Pathol*. – 1995. – Vol. 146. – P. 1029-1039.
13. Sallusto F., Lanzavecchia A., Mackay C.R. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses // *Immunol Today*. – 1998. – Vol. 19. – P. 568–74
14. Sato E., Olson S.H., Ahn J. et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – Vol. 102(51). – P. 18538-43.
15. Pagano L, Viola A, Fioretti G, Ammirabile M, Ricchi P, Prossomariti L. Neapolis (CD 126 beta+ GGT- > GGG): a result of a screening in Campania, a region in Southern Italy. // *Haematologica*. – 2007. - Vol. 92(7). – P. 990-1.
16. Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, Jiang L, Ye F, He D, Lu Z, Xue L, Zhang W, Li Q, Zhou Z, Mo X, Hu J. Tumor-infiltrating immune cells are associated with prognosis of gastric cancer // *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(39): e1631.
17. Стадников А.А., Сеньчукова М.А., Шевлюк Н.Н., Боков Д.А. Морфологическая характеристика сосудов подслизистой основы желудка на участках, прилежащих к опухоли // *Морфология*. – 2011. – том. 140, № 4. – С. 18 – 22.
18. Senchukova M., Ryabov A., Karmakova T., Tomchuk O. and Stadnikov A. The Morphological Features of “Cavitary” Type Angiogenesis in Diffuse and Intestinal Types of Gastric Cancer and Its Relationship with Tumor-Infiltrating Immune Cells. // *British Journal of Medicine & Medical Research*. – 2015. – Vol. 7(4). – P. 272-84.
19. Eiro N., Vizoso F.J. Inflammation and cancer // *World J Gastrointest Surg*. – 2012. – Vol. 4(3). – P. 62-72.
20. Hoshida T., Isaka N., Hagendoorn J. et al. Imaging steps of lymphatic metastasis reveals that vascular endothelial growth factor-C increases metastasis by increasing delivery of cancer cells to lymph nodes: therapeutic implications // *Cancer Res*. – 2006. – Vol. 66 (16). – P. 75–80.
21. Nwogu C.E., Yendamuri S., Tan W., Kannisto

E., Bogner P. et al. Lung cancer lymph node micrometastasis detection using real-time polymerase chain reaction: correlation with vascular endothelial growth factor expression // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 145 (3). – P. 185–189.

22. Zeng Y., Opeskin K., Baldwin M.E., Horvath L.G., et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 by lymphatic endothelial cells is associated with lymph node metastasis in prostate cancer // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10 (15). – P. 218–225.

23. Russell J. Лимфатический узел. Изд. VSD, 2012. – 60 стр.

Авторская справка:

1. Томчук Олеся Николаевна, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ОрГМУ. г. Оренбург, ул. Мало-луговая, 3г, тел: 8(922) 836-40-51, e-mail: Tomchukon@gmail.com
2. Сеньчукова Марина Алексеевна, к.м.н.,

доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ОрГМУ. г. Оренбург, ул. Чкалова 15, кв 47, тел: 8(906) 831-24-13, e-mail: masenchukova@yandex.ru

3. Стадников Александр Абрамович, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ОрГМУ. г. Оренбург, ул. Аксакова, 13, тел: 8(912) 846-79-14, e-mail: Alexander.stadnikov@yandex.ru

4. Зайцев Никон Владимирович, патолого-анатомическое отделение ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел: 8(919) 869-44-94.

5. Никитенко Наталья Викторовна, врач онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер N 2» МЗ КК, г. Сочи, Красная поляна, ул. Аишхо 21, Тел: 8(903)392-22-73, e-mail: Natali.nikitenko.87@mail.ru