

# Клінічне значення оцінювання неоваскуляризації у хворих на герміногенні пухлини яєчка

А.М. Романенко<sup>1</sup>, Л.М. Захарцева<sup>2</sup>, А.В. Сакало<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр

Вивчення ангиогенезу при рості злоякісних пухлин є актуальним питанням сучасної онкології. Завдяки успіхам цих досліджень впроваджено в онкологічну практику та розробляються нові комбінації анти-VEGF-терапії. Одним з основних регуляторів ангиогенезу є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF).

У 51 хворого в первинній пухлині яєчка за даними імуногістохімічного визначення CD34 кількісно оцінено неоваскуляризацію (показник vascular density – VD) та проведено співставлення з клініко-морфологічними характеристиками хворих. При оцінюванні неоваскуляризації первинної пухлини встановлено вірогідний зв'язок рівня VD зі стадією, прогресуванням та прогнозом захворювання ( $p=0,001$ ,  $p=0,013$  та  $p=0,003$  відповідно) та вираженістю експресії VEGF ( $p<0,0001$ ). Неоваскуляризація несеміномних пухлин є вірогідно вищою порівняно з семіномними ( $p=0,019$ ).

**Ключові слова:** ангиогенез, неоваскуляризація, герміногенні пухлини яєчка, ендотеліальний фактор росту (VEGF).

Залежність розвитку пухлини від неангиогенезу є доведеним фактом біології новоутворень. Ангиогенез необхідний для живлення пухлини та забезпечення киснем, для постачання факторів росту, протеолітичних ферментів та для процесу метастазування [1–3]. Ангиогенез регулюється багатьма проангиогенними та антиангиогенними факторами, при розвитку пухлини має місце так зване ангиогенне перемикавання, при якому виникає дисбаланс між про- та антиангиогенними факторами, що призводить до стимуляції утворення нових кровоносних судин [4]. Підвищення васкуляризації пухлини та експресія пухлиною проангиогенних факторів пов'язані з поширеною стадією хвороби та несприятливим прогнозом при багатьох злоякісних новоутвореннях [3, 5, 14]. Вивчення процесів ангиогенезу, що відбуваються при рості злоякісних пухлин, в клінічній практиці та на лабораторних моделях є перспективним та актуальним питанням сучасної онкології [6]. Завдяки цим дослідженням впроваджено в онкологічну практику та розробляються нові анти-VEGF-препарати.

Сучасна модель ангиогенезу передбачає проростання судин з уже існуючих кровоносних судин та виникнення нових з клітин-попередників. В ангиогенезі задіяні процеси проліферації, міграції клітин, інвазії ендотеліальних клітин, організації ендотеліальних судин в функціональну тубулярну структуру, розвиток судин та їх регресія. Одним з основних регуляторів ангиогенезу є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) – родина білків та відповідних рецепторів [7].

**Мета дослідження:** вивчення зв'язку між щільністю мікросудин (vascular density, VD) та клінічними параметрами у хворих на герміногенні пухлини яєчка.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Рівень VD визначали у 51 хворого із герміногенними пухлинами яєчка. Дослідження проведено в клініці онкоуро-

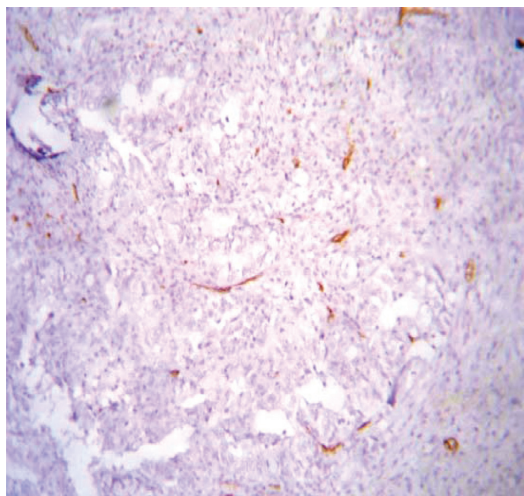
логії «ДУ Інститут урології НАМН України» на базі Київського міського клінічного онкологічного центру. Діагноз і стадію захворювання встановлювали за даними фізикального огляду, пальпації, комп'ютерної томографії та рівня пухлинних маркерів (АФП, ХГТ та ЛДГ). Лікування проводили згідно з рекомендаціями EAU (2015) з урахуванням хвороби та гістологічної будови пухлини. Ураховували прогностичну категорію за системою IGCCG (задовільний, проміжний та незадовільний прогноз).

Типова семінома діагностована у 33 хворих, з них I стадія встановлена у 21, II – у 9 та III – у 3. У I стадії семіноми активне спостереження використано у 11 хворих, у 10 призначено ад'ювантне лікування карбоплатином. Пацієнти в II стадії (за наявності заочеревинних метастазів від 2 до 5 см) отримали терапію першої лінії: в 7 випадках поліхіміотерапію (ПХТ) за схемами 3 РЕВ (4 РЕ) та 2 пацієнти – опромінення в дозі 36 Гр. У 3 хворих в дисемінованих стадіях проведено ПХТ за схемами першої та другої лінії. В групі хворих з семіномними пухлинами прогресування діагностовано в 2 випадках: в I стадії при спостереженні через 26 міс та в III стадії після часткової ремісії через 3 міс, один хворий помер від прогресування.

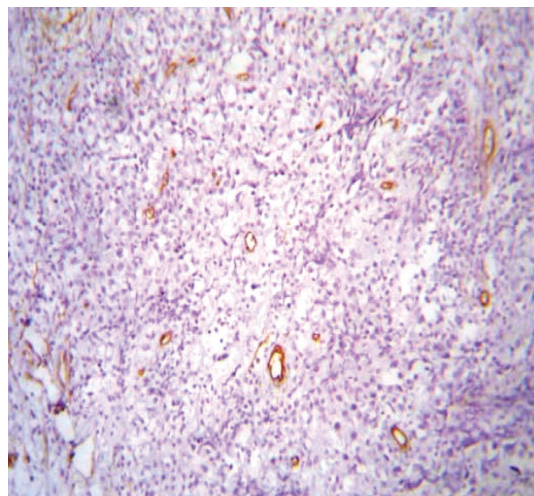
Серед 18 хворих з несеміномними пухлинами (НГПЯ) у 7 діагностовано ембріональний рак, у 4 – незрілу тератому, у 2 – пухлини жовткового мішка та у 5 – змішані пухлини. Розподіл за стадіями: I – у 7, II – у 7 та III – у 4 хворих. Лікування хворих на НГПЯ в I стадії проводили в залежності від групи ризику: у 3 – тільки активне спостереження та у 4 – проведено ПХТ за схемою 3 курси РЕ. У II стадії після індукційної ПХТ у 4 хворих виконано заочеревинна лімфаднектомія (ЗЛАЕ), в III стадії після ПХТ у 2 – також проведено ЗЛАЕ. У 3 хворих на НГПЯ прогресування діагностовано через 15, 21 та 27 міс від початку лікування. Двоє хворих померли від прогресування хвороби та один отримує високодозову ПХТ.

Для кількісного оцінювання васкуляризації пухлини використано імуногістохімічну (ІГХ) реакцію з CD34. Після приготування препаратів їх обробляли моноклональними мишачими антитілами CD34 протягом 45 хвилини (клон QVEnd10, Dako, система візуалізації EnVision, chromogene DAB). Після вивчення препаратів (при збільшенні  $\times 100$ ) знаходили зони з найбільш вираженою васкуляризацією («hot spots»), зазначені ділянки розташовані переважно на периферії пухлини, в цих ділянках проводили підрахунок кількості забарвлених мікросудин (при збільшенні  $\times 400$ ). Підрахунок підлягали тільки судини без м'язової стінки, розташовані окремо від інших судин. Показник VD розраховували як середнє число з трьох зон підрахування. До 20 судин враховували як помірно виражену неоваскуляризацію, більше 20 судин – як виражену.

Одним з ключових факторів, що призводить до підвищення неоваскуляризації є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Механізм, за допомогою якого VEGF стимулює ангиогенез, повністю не з'ясовано. Відомо, що мо-



**Мал. 1.** Позитивна експресія маркера CD 34 в ендотелії судин семіноми, клон QVEnd10, Dako, система візуалізації EnVision, chromogene DAB,  $\times 400$ , виражена неоваскуляризація (більше 20 судин в полі зору)



**Мал. 2.** Позитивна експресія маркера CD 34 в ендотелії судин ембріонального раку, клон QVEnd10, Dako, система візуалізації EnVision, chromogene DAB,  $\times 400$ , виражена неоваскуляризація (більше 20 судин в полі зору)

лекули VEGF зв'язуються з мембранними тирозинкіназними рецепторами (1, 2-го та 3-го типів), що розташовані на поверхні ендотеліоцитів. Після цього ініціюється каскадний процес, що призводить до стимуляції росту, виживання та проліферації ендотеліоцитів. Рівень експресії VEGF залежить, в свою чергу, від багатьох проангіогенних факторів: епідермального ростового фактора, фібробластичного та тромбоцитарного ростового фактора та інтерлейкінів. Експресію VEGF досліджено в цитоплазмі пухлинних клітин (маркер VEGF-3, клон KLT 9, Dako, система візуалізації EnVision, chromogene DAB). Підрахунку підлягали 100 клітин (збільшення  $\times 100$ ). Розрізняли три ступеня вираженості: експресія відсутня (забарвлено  $< 10\%$  клітин), помірно виражена (10–70% клітин) та сильно виражена ( $> 70\%$  клітин).

На мал. 1 представлена виражена експресія CD34 в ендотеліальних клітинах семіноми, на мал. 2 представлена позитивна експресія маркера CD 34 в ендотеліальних клітинах судин ембріонального раку.

При статистичному обробленні використано кореляційний аналіз з визначенням лінійного коефіцієнту кореляції Пірсона ( $r$ ), рівень значущості для критерію  $p$  визначено до 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика хворих наведена в таблиці.

Середній вік хворих 33,07 (20,09–52) року, термін спостереження 25 (3–41) міс.

Вираженість VD корелює зі стадією. При збільшенні стадії спостерігається підвищення рівня VD ( $r=0,457$ ,  $p=0,001$ ). Так, з 28 пацієнтів з I стадією помірно виражена VD встановлена у 18 (64,3%) та сильно виражена VD – у 10 (35,7%).

З 16 хворих з II стадією помірно виражена VD встановлена у 6 (25,5%) та сильно виражена VD – у 10 (75%) випадках. З 7 хворих з III стадією помірно виражена VD не встановлена та сильно виражена VD – у 7 хворих. Рівень VD також корелює з гістологічним типом пухлини ( $r=0,333$ ,  $p=0,019$ ). Серед 33 пухлин семіномного походження помірно та сильно виражений рівень VD встановлено у 20 (60,6%) та 13 (39,4%) відповідно. Серед 18 несеміномних пухлин помірно та сильно виражений рівень VD встановлено у 4 (22,2%) та

### Характеристика хворих, первинної пухлини та рівня VD

Характеристика хворих та первинної пухлини, n=51	VD помірно виражена, n=24	VD сильно виражена, n=27
Семінома (n=33)	20 (60,6%)	13 (39,4%)
Ембріональний рак (n=7)	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Тератома (n=4)	1 (25%)	3 (75%)
Пухлина жовткового мішка (n=2)	0	2
Змішані пухлини (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
Вік хворих < 30 (n=19) > 30 (n=32)	7 (36,8%)	12 (63,2%)
Рівень ХГТ < норми (n=31) > норми (n=20)	14 (45,2%) 10 (50%)	17 (58,8%) 10 (50%)
Стадія процесу: I (n=28) II (n=16) III (n=7)	18 (64,3%) 6 (25%) 0	10 (35,7%) 10 (75%) 7 (100%)
Рівень ЛДГ (n=29) < норми (n=19) > норми (n=10)	10 (52,6%) 6 (60%)	9 (47,4%) 4 (40%)
Прогресування присутнє (n=6) відсутнє (n=45)	1 (16,7%) 23 (51,1%)	5 (83,3%) 22 (48,9%)
Лімфоваскулярна інвазія (n=39) присутня (n=18) відсутня (n=21)	8 (44,4%) 16 (76,2%)	10 (55,6%) 5 (23,8%)
Рівень АФП (для НГПЯ (n=18)) < норми (n=8) > норми (n=10)	3 (37,5%) 1 (10%)	5 (62,5%) 9 (90%)
Прогноз IGCCG: сприятливий (n=35) проміжний (n=12) несприятливий (n=4)	20 (57,1%) 4 (33,3%) 0	15 (42,9%) 8 (66,7%) 4 (100%)

14 (77,8%) відповідно. У несеміномних пухлинах рівень неоваскуляризації вищий порівняно з семіномними. Рівень VD корелює з підвищенням АФП ( $r=-0,351$ ,  $p=0,013$ ) та не пов'язаний з ХГТ та ЛДГ ( $r=-0,077$ ,  $p=0,566$  та  $r=-0,198$ ,  $p=0,172$ ). Не встановлено залежності між рівнем VD та наявністю лімфоваскулярною інвазією (ЛВІ) в первинній пухлині ( $r=0,132$ ,  $p=0,368$ ).

Рівень VD пов'язаний з прогресуванням та прогнозом перебігу хвороби ( $r=0,351$ ,  $p=0,013$  та  $r=0,411$ ,  $p=0,003$ ). При погіршенні прогнозу спостерігається підвищення рівня VD. Так, при сприятливому, проміжному та несприятливому прогнозу відсоток хворих з високим рівнем VD збільшується – 15 (42,9%), 8 (66,7%) та 4 (100%). Рівень VD корелює з вираженістю експресії VEGF ( $r=0,554$ ,  $p<0,0001$ ). Так, серед 25 хворих з відсутністю експресії VEGF відзначено 20 випадків (80%) з помірно вираженим VD, а серед 26 хворих з середньою та високою інтенсивністю експресії VEGF відзначено лише 5 випадків (19,2%) з помірно вираженим рівнем VD та 21 (80,8%) з вираженим рівнем VD.

Таким чином, відносно рівня неоваскуляризації встановлено вірогідний зв'язок з наступними факторами: вираженістю експресії VEGF ( $r=0,554$ ,  $p<0,0001$ ), стадією захворювання ( $r=0,457$ ,  $p=0,001$ ), гістологічним типом пухлини ( $r=0,333$ ,  $p=0,019$ ), підвищеним рівнем АФП ( $r=-0,351$ ,  $p=0,013$ ), прогресуванням та прогностичною категорією за системою IGCCG ( $r=0,351$ ,  $p=0,013$  та  $r=0,411$ ,  $p=0,003$ ). Найменше значення  $p$  та найбільше значення коефіцієнту кореляції Пірсона встановлено для стадії захворювання, прогнозу та вираженості експресії VEGF.

На сьогодні доведено, що ангиогенез пов'язаний з прогресуванням пухлини та підвищенням показника щільності мікросудин, що погіршує прогноз при багатьох солідних пухлинах. Так, для інвазивного раку сечового міхура встановлена прогностична значущість показника VD та рівня експресії VEGF в сироватці крові та сечі [5]. В нормальній тканині передміхурової залози виявляється низький рівень експресії VEGF. При раку передміхурової залози спостерігається суттєве підвищення рівня експресії VEGF, рівень підвищення має позитивну кореляцію з VD, стадією захворювання, вірогідністю виживання та шкалою Глісона. Вивчення ангиогенезу є актуальним питанням сучасної онкології з точки зору розроблення нових антиангіогенних препаратів [9, 11, 12].

У дослідженні G. Viglietto та співавторів (1996) доведено вірогідно вищий рівень експресії VEGF в тканині пухлини яєчка порівняно з нормальною тканиною та виявлена залежність між рівнем експресії VEGF та вираженістю VD ( $r=0,72461$ ,  $p<0,001$ ), що також знайшло підтвердження в нашому дослідженні [8]. Вивчення експресії VEGF та VD у хворих із пухлинами яєчка свідчить, що підвищення експресії VEGF та VD може розглядатись як прогностичний фактор наявності метастазів. За даними S. Fukuda та співавторів (1999) при мультिवаріантному аналізі тільки вираженість експресії VEGF визначено в якості незалежного предиктора наявності метастазування [7]. Оцінити значення експресії VEGF та VD як предиктора прихованих метастазів в I стадії можливо тільки при використанні спостереження, оскільки відсоток хворих з подальшою прогресією залежить від фактора лікування.

За даними D. Olivarez та співавторів (1994) проведено вивчення VD у 65 хворих із НГПЯ (ендогеліоцити виявляли імуногістохімічно за допомогою антигену до VIII-фактора Віллебранта) [10]. За даними монотипного аналізу встановлено вірогідне збільшення рівня неоваскуляризації в II та III стадіях порівняно з I стадією ( $p=0,011$ ). В якості прогностичних факторів наявності мікротастазів в I стадії захворювання за даними монотипного

аналізу встановлені: венозна інвазія, відсутність елементів жовткового мішка в первинній пухлині та рівень VD вищий, ніж 30 судин на одне поле зору при збільшенні  $\times 400$  ( $p=0,03$ ,  $0,001$  та  $0,011$  відповідно). За даними мультिवаріантного регресійного аналізу тільки відсутність елементів жовткового мішка виявляється вірогідним предиктором наявності мікротастазів в I стадії ( $p=0,015$ ). Таким чином, підтверджується збільшення рівня неоваскуляризації зі збільшенням стадії захворювання та наголошується на важливості процесів неоваскуляризації для росту та метастазування НГПЯ в ранніх стадіях. Наші дані підтверджують вірогідний зв'язок рівня VD зі стадією захворювання ( $r=0,457$ ,  $p=0,001$ ) прогресуванням та прогностичною категорією за системою IGCCG ( $r=0,351$ ,  $p=0,013$  та  $r=0,411$ ,  $p=0,003$  відповідно), але найбільше значення коефіцієнту кореляції Пірсона  $r=0,5-0,7$  (що відповідає вираженій кореляції та найменше значення  $p$ ) визначено для рівня експресії VEGF.

Цікаві дані відносно наявності зв'язку між рівнем ХГТ та експресією VEGF та рівнем VD наводяться в публікації A. Oscar та співавторів (2009) [13]. Проведено ретроспективне дослідження 101 хворого на герміногенні пухлини яєчка різних стадій. Визначали рівень ХГТ, АФП та ЛДГ перед виділенням первинної пухлини. Рівні маркерів співставлені з показниками експресії VEGF та вираженістю VD в пухлині. При спостереженні тривалістю  $43\pm 27$  міс відсоток хворих з прогресуванням складав 7,5%, померло 11,5% хворих. За прогностичними критеріями більшість хворих складала група із задовільним прогнозом – 70,7%, з проміжним – 16,2% та з незадовільним прогнозом – 13,1%. Середній рівень ХГТ склав 25,0 (0–479000) mIU/mL, тільки 10% хворих мали рівень ХГТ  $> 5,000$  mIU/mL. Показник VD в середньому склав  $19,0\pm 28,9$ , за даними монотипного аналізу з рівнем VD вірогідно пов'язані наступні фактори: рівень АФП  $> 14,7$  нг/мл ( $p=0,0001$ ), рівень ХГТ  $\geq 25$  mIU/mL ( $p=0,0001$ ) та несеміномна будова пухлини ( $p=0,016$ ). За даними мультिवаріантного аналізу встановлено, що тільки підвищення рівня ХГТ вище середнього рівня вірогідно пов'язано з рівнем VD ( $p=0,04$ ). Таким чином, встановлено, що рівень ХГТ  $\geq 25$  mIU/mL пов'язаний з підвищенням неоваскуляризації ( $p<0,0001$ ). Не виявлено корелятивної залежності між рівнем VEGF та показником ХГТ та VD. За даними, отриманими в процесі нашого дослідження, підтверджується корелятивний зв'язок показника VD з наступними факторами: стадія захворювання, гістологічний тип пухлини, підвищення АФП, прогресування та прогностична категорія за системою IGCCG та рівень експресії VEGF ( $r=0,554$ ,  $p<0,0001$ ).

Таким чином, вивчення процесів ангиогенезу, що відбуваються при рості злоякісних пухлин, в клінічній практиці та на лабораторних моделях є перспективним та актуальним питанням сучасної онкології. Завдяки успіхам цих досліджень впроваджено в онкологічну практику та розробляються нові комбінації анти-VEGF-препаратів.

## ВИСНОВКИ

1. При оцінюванні неоваскуляризації первинної пухлини у хворих із герміногенними пухлинами яєчка за даними показника щільності мікросудин (VD) встановлено вірогідний зв'язок рівня неоваскуляризації з наступними факторами: стадія захворювання ( $p=0,001$ ), прогресування та прогностична категорія за системою IGCTCG ( $p=0,013$  та  $p=0,003$  відповідно) та експресія VEGF ( $p<0,0001$ ).

2. Встановлено, що у хворих із несеміномними герміногенними пухлинами яєчка рівень неоваскуляризації вірогідно вищий порівняно з семіномними пухлинами ( $p=0,019$ ).

**Клиническое значение оценки неоваскуляризации у больных герминогенными опухолями яичка**

**А.М. Романенко, Л.М. Захарцева, А.В. Сакало**

Изучение ангиогенеза при росте злокачественных опухолей является актуальным вопросом современной онкологии. Благодаря успехам этих исследований внедрены в онкологическую практику и разрабатываются новые комбинации анти-VEGF-терапии. Одним из основных регуляторов ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF).

У 51 больного в первичной опухоли яичка по данным иммуногистохимического определения CD34 количественно оценена неоваскуляризация (показатель vascular density – VD) и проведено сопоставление с клинико-морфологическими характеристиками больных. При оценке неоваскуляризации первичной опухоли установлено вероятную связь уровня VD со стадией, прогрессированием и прогнозом заболевания ( $p=0,001$ ,  $p=0,013$  и  $p=0,003$  соответственно) и выраженностью экспрессии VEGF ( $p<0,0001$ ). Неоваскуляризация несеминомных опухолей является достоверно выше по сравнению с семиномами ( $p=0,019$ ).

**Ключевые слова:** ангиогенез, неоваскуляризация, герминогенные опухоли яичка, эндотелиальный фактор роста (VEGF).

**Clinical significance of determining neovascularization in patients with germ cell tumor of testis**

**A.M. Romanenko, L.M. Zakhartseva, A.V. Sakalo**

Study of the angiogenesis during the growth of malignant tumor is a critical issue of modern oncology. These studies yielded drugs and combinations of medicines of anti-VEGF therapy. One of main regulators of angiogenesis is vessel endothelial growth factor (VEGF).

We performed quantitative analysis of neoangiogenesis by examining vascular density (VD) in 51 patients with primary tumor of testis, and compared with clinical and morphological features of patients. We established probable correlation between VD level and stage, progression and prognosis of the disease ( $p=0.001$ ,  $p=0.013$  and  $p=0.003$ , respectively) and intensity of expression of VEGF ( $p<0.0001$ ). Neovascularisation of nonseminomatous tumors is higher than that of seminomatous ones ( $p=0.019$ ).

**Key words:** angiogenesis, neovascularization, germ cell tumor, endothelial growth factor (VEGF).

**Сведения об авторах**

**Романенко Алина Михайловна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а  
**Захарцева Любовь Михайловна** – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

**Сакало Анатолий Валерьевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.  
E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Sa-Nguanraksa D. High vascular endothelial growth factor gene expression predicts poor outcome in patients with non-luminal A breast cancer / D. Sa-Nguanraksa, T. Chuangsuwanich [et al.] // *Mol Clin Oncol.* – 2015. 3 (5). – P. 1103–1108.
2. Linardou H. The prognostic and predictive value of mRNA expression of vascular endothelial growth factor family members in breast cancer: a study in primary tumors of high-risk early breast cancer patients participating in a randomized Hellenic Cooperative Oncology Group trial / H. Linardou, K.T. KaloGERAS, R. Kronenwett [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2012. Nov 12.
3. Linardou H, Prognostic Significance of VEGFC and VEGFR1 mRNA Expression According to HER2 Status in Breast Cancer: A Study of Primary Tumors from Patients with High-risk Early Breast Cancer Participating in a Randomized Hellenic Cooperative Oncology Group Trial / H. Linardou, K.T. KaloGERAS, R. Kronenwett [et al.] // *Anticancer Res.* – 2015. – 35 (7). – P. 4023–36.
4. Sandra F. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies / F. Sandra, M. Rui, M. Antonio [et al.] // *World J Clin Oncol.* – 2011. – 2 (6). – P. 272–280.
5. Keiji I. The Prognostic Value of Angiogenesis Factor Expression for Predicting Recurrence and Metastasis of Bladder Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy / I. Keiji, W. Joel, K. Takashi [et al.] // *Clin Cancer Res December* – 2000. – 6. – P. 4866–4873.
6. Silván U. Vascularization of testicular germ cell tumours: evidence from experimental teratocarcinomas / U. Silván, A. Díez-Torre, L. Jiménez-Rojo [et al.] // *Int J of Andrology.* – 2010. – 33. – P. 765–774.
7. Fukuda S. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with testicular germ cell tumors as an indicator of metastatic disease / S. Fukuda, T. Shirahama, Y. Imazono [et al.] // *Cancer.* – 1999. – 85. – P. 1323–1330.
8. Viglietto G. Neovascularization in human germ cell tumors correlates with a marked increase in the expression of the vascular endothelial growth factor but not the placenta-derived growth factor / G. Viglietto, A. Romano, D. Maglione [et al.] // *Oncogene.* – 1996. – 13 (3). – P. 577–87.
9. Silván U. Vasculogenesis and angiogenesis in nonseminomatous testicular germ cell tumors / U. Silván, A. Díez-Torre, Z. Bonilla [et al.] // *Urologic Oncology.* – 2015. – 33. – P. 268.
10. Olivarez D. Neovascularization in Clinical Stage A Testicular Germ Cell Tumor: Prediction of Metastatic Disease / D. Olivarez, T. Ulbright, W. DeRiese [et al.] // *Cancer Research.* – 1994. – 54. – P. 2800–2802.
11. Subbiah V. Next generation sequencing analysis of platinum refractory advanced germ cell tumor sensitive to Sunitinib (Sutent®) a VEGFR2/PDGFRβ/c-kit/FLT3/RET/CSF1R inhibitor in a phase II trial / V. Subbiah, Meric-Bernstam F., G. Mills [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2014. – 7. – P. 52.
12. Bergers G. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy / G. Bergers, D. Hanahan // *Nat Rev Cancer.* – 2008. – 8 (8). – P. 592–603.
13. Oscar A. Serum human chorionic gonadotropin is associated with angiogenesis in germ cell testicular tumors // A. Oscar, M. Rosa, O. Michel [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2009. – 28 (1). – P. 120.
14. Romanenko A.M. Microvessel density is high in clear-cell renal cell carcinomas of Ukrainian patients, exposed to chronic persistent low-dose ionizing radiation after the Chernobyl accident / A.M. Romanenko, A. Ruis-Sauri, L. Morell-Quadreny [et al.] // *Virchows Arch.* – 2012. – 460. – P. 611–619.

Статья поступила в редакцию 21.12.2015