Klinički značaj ekspresije CD34 u endometrioidnom karcinomu tela materice

Tomislav Jocić¹, Milena Vuletić²

¹Služba sa patologiju, Opšta bolnica Pirot, Srbija

²Institut za patologiju, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Apstrakt

Endometroidni karcinom (EC) je najčešći maligni tumor ženskog genitalnog sistema. Stopa incidence raste sa starošću tako da se u oko 75% slučajeva javlja u postmenopausalnih žena. Naš cilj je ispitivanje ekspresije CD 34 u endometrioidnom karcinomu (EC) tela materice sa klasičnim kliničko-prognostičkim parametrima. Na biopsijskim uzorcima dobijenim nakon hysterectomije 36 bolesnica operisanih od EC tela materice na ginekološko-akušerskom odeljenju Opšte bolnice Pirot, primenjena su rutinska H&E i imunohistohemijska ABC metoda sa anti-CD34 antitelima. Na osnovu ekspresije CD34 stereometrijski je izračunata mikrovaskularna gustina (mvd) po mm² tkiva. Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćen je programski paket SPSS (verzija 19.0). Značajno izražena ekspresija CD 34 prisutna je u svim slučajevima tumora u pT2a do pT3a i svim slučajevima IIA-IIIa FIGO stadijuma. Signifikatno visok indeks neoangiogeneze je prisutan u 72% umereno diferentovanih tumora, u oko 70% tumora sa umerenom i izraženom nuklearnom atipijom, u 92% slučajeva sa invazijom limfatika i invazijom krvnih sudova, i u oko 76,5% tumora koji su zahvatili preko 50% miometrijuma. Ekspresija CD34 je u umerenoj i signifikantnoj korelaciji sa invazijom limfnih sudova, patološkim stadijumom tumora, invazijom krvnih sudova i miometrijuma ($kk=0.636 - 0.587$). Slabija je korelativna zavisnost ovog markera i histološkog i nuklearnog gradusa tumora ($kk=0.444$ i 0.410). Zaključak: Signifikantna povezanost CD34 sa agresivnim fenotipom EC tela materice ima značajne prognostičke implikacije.

Cljučne reči: Endometroidni karcinom, telo materice, neoangiogeneza, imunohistohemija.

Clinical significantce of CD34 in endometrioid carcinoma of the uterine body

Tomislav T. Jocić¹, Milena Vuletić²

¹General Hospital of Pirot, Pirot, Serbia

²Department of Pathology, Faculty of Medical Sciences, University Kragujevac, Serbia

Abstract

Endometroid carcinoma (EC) is the most common malignant tumor of the female genital system. The incidence rate increases with age, so that in about 75% of cases it occurs in postmenopausal women. Our goal is to examine the expression of CD34 in the endometrioid carcinoma (EC) of the uterine body with classical clinical and prognostic parameters. On the biopsy samples obtained after the hysterectomy of 36 patients operated from EC body of the uterus at the gynaecologic-obstetric department General hospital of the Pirot, where applied routine H&E and the immuno-histochemical ABC method with anti-CD34 antibodies. Based on the expression of CD 34, the microvascular density (mvd) per mm² of the tissue was calculated stereometrically, SPSS software package (version 19.0) is used for statistical processing of obtained results. The significantly expressed expression of CD34 is present in all cases of tumors in pT2a to pT3a, and in all cases of the IIA-IIIa FIGO stage. A significantly high neoangiogenesis index is present in 72% of moderately differentiated tumors, in about 70% of tumors with moderate and expressed nuclear atypies, in 92% of cases with lymphatic invasion and blood vessel invasion, and in about 76,5% of tumors affecting over 50% of myometrium. CD34 expression is moderately and significantly correlated with invasion of lymph vessels, tumor pathology, by invasion of blood vessels and myometrium ($kk=0,636 - 0,587$). The correlative dependence of this marker and the histological and nuclear atomic nucleus is weaker ($kk=0,444$ and $0,410$). Significant association of CD34 with the aggressive EC phenotype of the body of the uterus has significant prognostic implications.

Key words: Endometroid carcinoma, the uterine body, neoangiogenesis, immunohistochemistry

Uvod

Karcinom endometrijuma je najčešći maligni tumor ženskog genitalnog sistema¹. Na globalnom nivou je tokom jedne godine, širom sveta, registrovano 319.600 novih slučajeva obolelih od ovog tumora², a zapaženo je da se incidenca karcinoma endometrijuma od 2008 god povećala za čak 21%³. Stopa incidence karcinoma endometrijuma raste sa starošću tako da se u oko 85% slučajeva javlja u postmenopauzalnih žena².

Zahvaljujući intenzivnom proučavanju angiogeneze razvili su se brojni modeli anti-angiogene "target" terapije karcinoma endometrijuma⁴. Angiogeneza ima značajnu ulogu u nekontrolisanoj proliferaciji ćelija, preživljavanju malignih ćelija i pomaže kako lokalne tako i udaljene procese tumorske invazije^{5,6}.

Obzirom da lokoregionalna kontrola bolesti u velikoj meri zavisi od indeksa angiogeneze, cilj ovog rada je ispitivanje angiogeneze/gustine mikrocirkulacije u endometroidnom karcinomu tela materice.

Materijal i metode

Za ispitivanje je korišćen je biopsijski materijal dobijen nakon histerektomije 36 bolesnica operisanih na Ginekološko-akušerskom odeljenju Opšte bolnice u Pirotu. Od svakog operativnog preparata je, u zavisnosti od veličine tumora, uzimano do 15 biopsija, uključujući i po 2-3 biopsije okolnog ne-tumorskog tkiva materice. Nakon fiksacije u 4% neutralnom puferizovanom rastvoru formaldehida, biopsijski materijal je rutinski obrađivan i kalupljen u parafinske blokove i arhiviran.

Uzorci tkiva endometroidnog karcinoma su činili studijsku (ispitivanu) grupu (n=36), dok su biopsijski uzorci susednog ne-tumorskog tkiva činile kontrolnu grupu (n=36).

Sa parafinskih blokova su pravljeni rezovi debljine 3-4µm, na kojima su primenjene rutinska H&E metoda i imunohistohemijska ABC metoda sa anti CD34 (DAKO, 1:100) antitelima.

Evaluacija rezultata tkivne ekspresije

Gustinu mikrocirkulacije (MVD), smo računali brojanjem mikrovaskularnih CD34-pozitivnih struktura, tako što su na mikroskopskom uveličanju x400 najprije selektovana mesta najveće mikrovaskularne gustine („vruće tačke“). Svaka pojedinačna ćelija ili polje obojeno imunohistohemijskim markerom je računato kao mikrovaskularna struktura. Za određivanje MVD po jedinici površine u mm² je korišćen mnogonamenski testni sistem M42 po Weibel-u, koji je kalibrisan objektivnim mikrometrom (Reichert Wien 2mm/200), pri čemu je određeno merno polje od 0,016mm². Za ispitivanje MVD po mm² je brojano sukcesivno po 10 „vrućih tačaka“, a apsolutna vrednost gustine pozitivnih vaskularnih struktura u „vrućoj tački“ je određivana stereometrijski⁷. Aritmetička sredina dobijenih vrednosti „vrućih tačaka“ predstavlja konačan broj CD34 pozitivnih mikrovaskularnih struktura u mm² za slučaj. Zatim je određena medijana u odnosu na koju su pacijenti podeljeni u dve grupe: oni sa niskim stepenom angiogeneze (MVD u tumoru manja od vrednosti medijane) i oni sa visokim stepenom angiogeneze (MVD u tumoru veća od vrednosti medijane). Iz apsolutno određenih vrednosti gustine mikrocirkulacije u odnosu na odstupanje od medijane dobijen je indeks mikrovaskularne gustine (mvdIDX).

Statistička analiza

Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćen je komercijalni programski paket SPSS (verzija 19.0). Za analizu signifikantnosti razlika obeležja pimenjeni su sledeći parametarski ineparametarski testovi: χ^2 (Che Square) test, Fisher-ov exact test, Student-ov t-test i Mann-Whitney U-test. Korelaciona analiza je rađena pomoću Spearman-ovog koeficijenta korelacije ranga. Testiranje značajnosti izvršeno je na nivou verovatnoće $p < 0.05$

Rezultati

Imunohistohemijskim ispitivanjem ekspresije CD34 i određivanjem gustine mikrocirkulacije dobijene su apsolutne veličine rasprostranjenosti pozitivnih ćelija u mm². Na grafikonu 1. su prikazane osnovne karakteristike ovih veličina: medijana, minimalne i maksimalne vrednosti odstupanja, pri čemu je evidentna signifikantna razlika između gustine CD34 pozitivnih ćelija/mm² u endometroidnom karcinomu i u susedom ne-tumorskom tkivu. Primenjeni medijana test pokazuje da se ekspresije CD34 između upoređivanih grupa značajno razlikuju ($p < 0.05$).

Grafikon 1. Ekspresija CD34 pozitivnih ćelija u mm² u ispitivanim grupama

Povezanost indeksa neoangiogeneze (mvdIDX) sa kliničko-patološkim parametrima tumora

Ispitivanje indeksa neoangiogeneze (mvdIDX) u odnosu na starosnu dob pokazuje da se mvdIDX u starosnoj grupi do 60 i preko 60 godina značajno razlikuju. Nizak mvdIDX je sa većom učestalošću zastupljen u starosnoj grupi do 60 godina (70.6% slučajeva), dok je visok mvdIDX češće zastupljen u ispitanica sa preko 60 godina ($p=0.019$) (Grafikon 2.).

*signifikantna razlika $p < 0.05$, χ^2 -test

Grafikon 2. Raspodela mvdIDX endometroidnih karcinoma u odnosu na starosnu dob

U odnosu na patološki stadijum tumora takođe je uočena statistički signifikantna razlika u raspodeli mvdIDX (Tabela 1.). Visok mvd IDX (Slika 1.) je zastupljen u 100% slučajeva u višim stadijumima tumora (T2a-T3a), dok je u grupi pT stadijuma T1-T1c u većem broju slučajeva (62.1%) zastupljen nizak mvdIDX ($p=0.003$)

Slika1. Endometroidni karcinom sa invazijom miometrijuma (HEx200)

Zapaženo je da patološki stadijum pT1 - pT1c endometroidnog karcinoma po raspodeli mvdIDX odgovara stadijumima IA-IC po FIGO klasifikaciji, dok patološki stadijumi pT2a - pT3a, po zastupljenosti mvdIDX potpuno odgovaraju IIA-IIIA stadijumima po FIGO klasifikaciji. Zbog toga su i statističke značajnosti razlika između upoređivanih grupa po FIGO stadijumima identične predhodno analiziranim ($p=0.003$) (Tabela1.).

	Patološki stadijum tumora		Figo stadijum tumora		Histološki gradus tumora		Nuklearni gradus tumora	
	T1– T1c	T2a–T3a	IA–IC	IIA–IIIA	Dobro Umereno diferentovan		Lakostepena Umerena/Izražena atipija	
Indeks neoangiogeneze (mvdIDX)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nizak	18 (62.1)	0 (.0)	18 (62.1)	0 (.0)	13 (72.2)	5 (27.8)	11 (73.3)	7 (33.3)
Visok	11 (37.9)	7 (100)	11 (37.9)	7 (100)	5 (27.8)	13 (72.2)	4 (26.7)	14 (66.7)
Značajnost (p)	0.003* , $p < 0.05$ χ^2 – test, Fisher – ov exact test		0.003* , $p < 0.05$ χ^2 – test, Fisher – ov exact test		0.008* , $p < 0.05$ χ^2 – test		0.018* , $p < 0.05$ χ^2 – test	

Tabela 1. Raspodela mvdIDX endometroidnih karcinoma u odnosu na pT stadijum, FIGO, histološki i nuklearni gradus tumora

U odnosu na histološki gradus tumora raspodela mvdIDX se takođe značajno razlikuje (Tabela 1.). U dobro diferentovanih tumora učestalija je pojava niskog mvdIDX (72.2% slučajeva), dok je u slučajevima umereno diferentovanog tumora mvdIDX u istom broju slučajeva (72.2%) visok ($p=0.008$).

U raspodeli mvdIDX u odnosu na nuklearni gradus (Tabela 1.) je zapaženo da se mvdIDX značajno razlikuje na način da je u slučajevima lakostepene jedarne atipije učestalija pojava niskog mvdIDX (73.3% slučajeva), dok je u slučajevima umerene/izražene nuklearne atipije mvdIDX u 66.7% slučajeva nizak ($p=0.018$).

Zapažena je visoko signifikantna raspodela mvdIDX u odnosu na prisustvo invazije limfnih sudova ($p < 0.001$). Kada postoji invazija limfnih sudova visok mvdIDX je prisutan u 92.3% slučajeva. U slučaju kada invazija limfatika nije identifikovana ovaj indeks je nizak u 73.3% slučajeva (Tabela 2.).

	Invazija limfnih sudova		Invazija krvnih sudova		Invazija miometrija	
	Nije prisutna	Prisutna	Nije prisutna	Prisutna	Nije zahvaćen ili zahvaćen do 50%	Zahvaćen preko 50 %
Indeks neoangiogeneze (mvdIDX)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nizak	17 (73.9)	1 (7.7)	17 (70.8)	1 (8.3)	14 (73.3)	4 (23.5)
Visok	6 (26.6)	12 (92.3)	7 (29.2)	11 (91.7)	5 (26.3)	13 (76.5)
Značajnost (p)	<0.001* , $p < 0.05$ χ^2 – test		<0.001* , $p < 0.05$ χ^2 – test		0.003* , $p < 0.05$ χ^2 – test	

Tabela 2. Raspodela mvdIDX endometroidnih karcinoma u odnosu na invaziju limfnih i krvnih sudova i miometrija

Značajne razlike u raspodeli mvdIDX su zapažene i u odnosu na vaskularnu invaziju ($p < 0.001$). Kada vaskularna invazija nije identifikovana, u najvećem broju slučajeva (70.8%) mvdIDX je nizak. U slučajevima prisutne vaskularne invazije visok mvdIDX je prisutan u 91.7% slučajeva (Tabela 2.).

U slučaju invazije preko 50% miometrijuma (Slika 2.) mvdIDX je visok u 76.5% slučajeva ($p = 0.029$). Ukoliko je tumorskim tkivom zahvaćeno manje od 50% miometrijuma mvdIDX je nizak u 73.7% slučajeva ($p = 0.039 < 0.05$). Po tome se raspodele mvdIDX u odnosu invazije miometrijuma značajno razlikuju ($p = 0.003$) (Tabela 2.)

Slika 2. Izražena ekspresija CD34 u tumorskoj stromi (ABCx200)

Korelacija mvdIDX sa kliničko-patološkim parametrima (Tabela 3.)

Indeks mikrovaskularne gustine (mvdIDX) je u umerenoj, pozitivnoj i signifikantnoj korelaciji sa patološkim stadijumom tumora ($kk = 0.622$), stadijumom tumora po FIGO klasifikaciji ($kk = 0.614$), invazijom limfatika ($kk = 0.636$), invazijom krvnih sudova ($kk = 0.589$) i invazijom miometrijuma ($kk = 0.587$).

MvdIDX je takođe u signifikantnoj ali nešto slabijoj korelativnoj zavisnosti od histološkog ($kk = 0.444$) i nuklearnog gradusa tumora ($kk = 0.410$).

Parametar		mvdIDX
Starost	kk	0.161
	p	0.347
Histološki gradus	kk	0.444**
	p	0.007
Nuklearni gradus	kk	0.410*
	p	0.013
Patološki stadijum	kk	0.622**
	p	<0.001**
Invazija limfatika	kk	0.636**
	p	<0.001**
Invazija krvnih sudova	kk	0.589**
	p	<0.001**

Invazija miometrijuma	kk	0.587**
	p	<0.001**
FIGO	kk	0.614**
	p	<0.001**

Tabela 3. Korelacija mvdIDX sa kliničko-patološkim parametrima

kk - koeficijent korelacije ranga (Spearman-ov)

p – сигнификантност кк (*- p<0.05),(**- p<0.01)

Diskusija

Angiogeneza predstavlja formiranje novih krvnih sudova proliferacijom novih kapilara od već postojećih krvnih sudova⁵. Indukcija angiogeneze se događa kada se poremeti balans između proangiogenih i antiangiogenih faktora. Poremećaj ove ravnoteže u tumorima, može biti izazvan hipoksijom ili genetskim alteracijama koje aktiviraju onkogenezu i/ili inaktiviraju tumor-supresorne gene⁸. Folkman je davne 1971 god. prvi izneo teoriju o značaju krvnih sudova za tumorski rast, odnosno jednom kad je tumor nastao, svakom daljem povećanju tumorske mase mora da predhodi povećanje broja kapilara koji konvergiraju ka tumoru i obezbeđuju kiseonik i odvođe katabolite⁵. Koristeći kiseonik koji difunduje iz postojećih krvnih sudova tumor raste sve dok potražnja za kiseonikom ne nadmaši zalihe kiseonika. Sledstvena hipoksija indukuje stvaranje serije proangiogenih faktora u tumorskim ćelijama. Najpotentniji predstavnik proangiogenih faktora je Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). VEGF predstavlja ključni molekul koji determiniše formiranje vaskularne mreže. Sekretuje ga veliki broj ćelija uključujući i tumorske ćelije. On je mitogen za endotelne ćelije i njegova ekspresija je u korelaciji sa rastom krvnih sudova^{9,10}. Za procenu stepena angiogeneze/ mikrovaskularne gustine se koriste različiti markeri, a najčešće korišćeni su CD34 i CD105^{11,12}.

Mi smo za ispitivanje mikrovaskularne gustine u endometroidnom karcinomu koristili CD34 antigen. Stereometrijskom analizom smo uočili da se ekspresija CD34 između endometroidnog karcinoma i netumorskog tkiva značajno razlikuje, što je skladu sa izveštajima drugih autora^{4,6,9,10}. Međutim za razliku od nekih drugih autora¹³ mi smo zapazili i signifikantno izraženu neoangiogenezu u ispitanicima starijih od 60 godina.

Visok indeks neoangiogeneze je u našoj ispitivanoj grupi zastupljen u 100% slučajeva u višim patološkim stadijumima tumora (T2a-T3a) i u IIA-IIIa stadijumima po FIGO klasifikaciji, Visok indeks neoangiogeneze u endometroidnih carcinoma u odmaklim FIGO stadijumima je zapažen i od strane drugih autora^{13,14}.

Ispitivanjem indeksa neoangiogeneze u odnosu na histološki i nuklearni gradus tumora smo zapazili značajnu razliku između dobro i umereno diferentovanih endometroidnih carcinoma, pri čemu je u umereno diferentovanim tumorima visok indeks angiogeneze nađen u signifikantnom broju slučajeva. Visok indeks neoangiogeneze smo našli i u signifikantnom broju slučajeva sa umerenom/ izraženom nuklearnom atipijom. U slučaju vaskularne, invazije limfatika i invazije preko 50% ,miometrijuma indeks neoangiogeneze je takođe u značajnom broju ispitanica visok.

Indeks neoangiogeneze je visokim i značajnim koeficijentima korelacije povezan sa patološkim stadijumom tumora , stadijumom tumora po FIGO klasifikaciji, invazijom limfatika ,invazijom krvnih sudova i invazijom miometrijuma. Nešto slabija, ali značajna veza postoji između MvdIDX sa histološkim i nuklearnim gradusom tumora.

Brojni izveštaji u literaturi ukazuju na prediktorni značaj mikrovaskularne gustine (MVD) u različitim malignim tumorima. Postoji mišljenje da je mikrovaskularna gustina nezavistan prognostički faktor u karcinomu endometrijuma i statistički je u korelaciji sa stadijumom tumorske bolesti, histološkim tipom i gradusom tumora, dubinom invazije miometrijuma i metastazama^{15,16}.

MVD (*microvessel density*) određen upotrebom CD34 antitela može da ukaže na povećan rizik za razvoj lokoregionalne rekurentne bolesti¹⁷. Prema sadašnjim saznanjima markeri angiogeneze predstavljaju odličnu metu za primenu antiangiogene terapije i dobar su pokazatelj tumorske prognoze¹⁸.

Pored CD34 i CD105 u terapiji karcinoma endometrija se poslednjih godina koriste inhibitori angiogeneze usmereni protiv VEGF, mTOR i P13K signalnih puteva i inhibitori tirozin kinaze^{10,19}.

Zaključak

U ovoj studiji smo pokazali da je indeks mikrovaskularne gustine (mvdIDX) u signifikantnoj i pozitivnoj korelaciji sa metastatskim potencijalom i progresijom endometrioidnog karcinoma tela materice. Signifikantna povezanost ekspresije CD34 sa agresivnim fenotipom endometrioidnog karcinoma tela materice ima važne prognostičke implikacije.

Literatura

1. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: Endometrial cancer a review and current management strategies: Part I, Gynecol Oncol, 2014, 134(2):385–392.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. [Global cancer statistics, 2012](#). CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87-108.
3. Sorosky JL. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(2 pt 1):383–397.
4. Bogliolo S, Cassani C, Gardella B, Musacchi V, Babilonti L, Venturini PL, Ferrero S, Spinillo A. [Current opinion on bevacizumab on endometrial cancer treatment](#). Expert Opin Biol Ther. 2015 Feb;15(2):299-307.
5. Folkman J. [Tumor angiogenesis: therapeutic implications](#). N Engl J Med. 1971 Nov 18;285(21):1182-6.
6. Wang JZ, Xiong YJ, Man GCW, Chen XY, Kwong J, Wang CC. [Clinicopathological and prognostic significance of blood microvessel density in endometrial cancer: a meta-analysis and subgroup analysis](#). Arch Gynecol Obstet. 2018 Mar;297(3):731-740.
7. Mouton PR. Unbiased Stereology: A Concise Guide. Baltimore John Hopkins University Press, 2011, first edition, 1-171.
8. Weidner N. Angiogenesis as a predictor of clinical outcome in cancer patients. Human Pathology 2000, 31:403-05.
9. Gușet G, Costi S, Lazăr E, Dema A, Cornianu M, Vernic C, Păiușan L. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and assessment of microvascular density with CD34 as prognostic markers for endometrial carcinoma. [Rom J Morphol Embryol](#). 2010;51:677-82.
10. Papa A, Zaccarelli E, Caruso D, Vici P, Benedetti Panici P, Tomao F. [Targeting angiogenesis in endometrial cancer - new agents for tailored treatments](#). Expert Opin Investig Drugs. 2016;25(1):31-49.
11. Czekierdowski A, Czekierdowska S, Czuba B, Cnota W, Sadowski K, Kotarski J, Zwirska-Korczala K. [Microvessel density assessment in benign and malignant endometrial changes](#). J Physiol Pharmacol. 2008;59 Suppl 4:45-51.
12. Saad RS, Liu YL, Nathan G, Celebrezze J, Medich D, Silverman JF. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in colorectal cancer. Mod Pathol. 2004;17(2):197-203.
13. Ozuysal S, Bilgin T, Ozan H, Kara HF, Oztürk H, Ercan I. [Angiogenesis in endometrial carcinoma: correlation with survival and clinicopathologic risk factors](#). Gynecol Obstet Invest. 2003;55(3):173-7.
14. Pansrikaew P, Cheewakriangkrai C, Taweewisit M, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. [Correlation of mast cell density, tumor angiogenesis, and clinical outcomes in patients with endometrioid endometrial cancer](#). Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(3):623-6.
15. Mazurek A, Kuć P. Angiogenesis-prognostic factor in patients with endometrial cancer. Ginekolog Pol. 2005;76(10):838.
16. Rosai J: Female genital organs. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (9th Edn), Elsevier, 2004, pp1569-1615.
17. Erdem O, Taskiran C, Onan MA, Erdem M, Guner H, Ataoglu O. [CD105 expression is an independent predictor of survival in patients with endometrial cancer](#). Gynecol Oncol. 2006 ;103(3):1007-11.
18. Rosen LS, Gordon MS, Robert F, Matei DE. Endoglin for targeted cancer treatment. Curr Oncol Rep. 2014;16(2):365.
19. Su Y, Li X, Ma J, Zhao J, Liu S, Wang G, Edwards H, Taub JW, Lin H, Ge Y. [Targeting PI3K, mTOR, ERK, and Bcl-2 signaling network shows superior antileukemic activity against AML ex vivo](#). Biochem Pharmacol. 2018 Feb;148:13-26.

Autor za korespondenciju:

Tomislav Jocić, +381 63525 969,

e-mail: pibolnica.pat@gmail.com