

*М.В. Мнихович^{1,2}, Т.В. Безуглова¹, Л.М. Ерофеева¹, А.В. Романов¹,
К.В. Буньков³, С.Н. Зорин³*

Васкулогенная мимикрия в опухолях — современное состояние вопроса

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

³ ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», г. Смоленск

Введение. В ходе эволюции злокачественные новообразования приобретали различные механизмы, направленные на ускорение роста и повышение вероятности метастазирования. Одним из таких механизмов является васкулогенная мимикрия, способствующая транспортировке плазмы и форменных элементов крови, минуя классические пути опухолевого ангиогенеза.

Цель исследования — изучить молекулярные механизмы, особенности микроскопической картины васкулогенной мимикрии, обозначить ее роль в опухолевом процессе.

Материалы и методы. Осуществлен ретроспективный анализ 50 отечественных и зарубежных научных и клинических исследований, а также обзорных статей, посвященных васкулогенной мимикрии.

Заключение. Определение роли и точных механизмов васкулогенной мимикрии в канцерогенезе, позволит разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на регресс опухолевого роста и предотвращение раннего метастазирования.

Ключевые слова: васкулогенная мимикрия, васкулогенез, ангиогенез, прогностическая роль, опухолевый рост, метастазирование

Введение

Васкулогенная мимикрия (ВМ) — альтернативный способ кровоснабжения опухоли, реализующийся посредством формирования трубчатых структур (псевдососудов) и каналов, ограниченных прерывистой базальной мембраной (БМ) и образующихся без участия эндотелиальных клеток (ЭК). Данный феномен был впервые описан при увеальной меланоме и метастатической меланоме кожи человека в 1999 г. [1]. Следует отметить, что еще в 40-е годы XX в. на моделях опухолей мышей, патологами были описаны сосудисто-подобные структуры, формирующие «арки» и «петли», выстланные опухолевыми клетками, между которыми содер-

жались пространства, заполненные форменными элементами крови. На сегодняшний день существуют разные точки зрения по поводу функционального значения васкулогенных каналов. Одни ученые считают, что эритроциты появляются в них благодаря выходу форменных элементов в соединительную ткань [2]. По мнению других, данные каналы являются важным звеном, участвующим в кровоснабжении ткани опухоли, что было продемонстрировано при ангиографическом исследовании кровотока в тканях меланомы глаза [3].

Представление об опухолевом ангиогенезе

Известно, что опухолевый ангиогенез может осуществляться путем трансдифференцировки раковых стволовых клеток (РСК) в эндотелиоподобные клетки, способные формировать капиллярные структуры, отличающиеся от истинных сосудов [4, 5].

Исходя из концепции J. Folkman об активации ангиогенеза как необходимого условия для роста опухоли при увеличении её в объеме, последняя для поддержания своей жизнеспособности нуждается в поступлении большего объема кислорода и питательных веществ [6]. Поэтому в опухолевых клетках замечена усиленная выработка и секреция проангиогенных факторов [7]. Таким образом, в развитии и росте опухолевых клеток (ОК) лежат не только процессы, связанные с возникновением генетической поломки, дающей клетке возможность «уходить» от апоптоза, но и особая способность ОК к секреции стимуляторов ангиогенеза. По сравнению с низкоангиогенными, опухоли с высоким ангиогенным потенциалом имеют больше возможностей индуцировать рост новых сосудов.

Важнейшим фактором, участвующим в образовании сосудов опухоли, является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) — ключевой фактор опухолевого ангиогенеза, секретируемый непосредственно ОК. После выделения ОК, он связывается со своими рецепторами на поверх-

ности клеток эндотелия сосудов, тем самым запускает сигнал к пролиферации эндотелиальных клеток (ЭК) [8]. Последние начинают делиться и вращать в ткань опухоли, формируя в ней капиллярную сеть. Данный процесс является универсальным и обеспечивает опухоль сосудами все время, пока она растет.

Кроме VEGF в формировании сосудов принимают участие и другие медиаторы ангиогенеза — плацентарный фактор роста (PIGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эфрины, фактор роста фибробластов (FGF), Ang-1 и -2 и их соответствующие рецепторы и ингибиторы [9–11].

Формирование сосудов в опухоли происходит также *in situ* из предшественников ЭК (ПЭК) — путем васкулогенеза. Долгое время было принято считать, что васкулогенез происходит только в эмбриональный период, однако недавно ПЭК были выделены из крови и костного мозга онкологических больных. Также получены доказательства их участия в васкуляризации опухолевой ткани [12]. С другой стороны, кровоснабжение опухоли может осуществляться и в результате ее тесного контакта со сформированными сосудами, при котором ОК растут на уже существующих сосудах микроциркуляции («vessel co-option») [13].

Недавно было установлено, что сигнальный путь Hippo, основными эффекторами которого являются Yes-ассоциированный белок (YAP) и активатор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ), также играет важную роль при формировании новых сосудов. YAP/TAZ может вызывать ангиогенез посредством активации нескольких нижестоящих мишеней, таких как Cyr61, Ang2 и MMP2. YAP/TAZ также может опосредовать ангиогенез, индуцированный CD44, ECM, TGF β , AMOT и RTK, такими как VEGFR, FGFR, IGFR, TGFR и Tie2 [14].

В 1999 г. был описан еще один путь формирования кровеносных сосудов в опухоли — способность ОК формировать васкулярные каналы, ограниченные базальной мембраной. Этот процесс реализуется без участия ЭК и фибробластов [15]. Данный способ формирования сосудов был назван васкулогенной мимикрией (ВМ), что подчеркивает образование таких каналов способом, отличным от истинного васкулогенеза. Стоит отметить, что такой способностью обладают лишь клетки с высокозлокачественным фенотипом. Менее агрессивные ОК таких структур не формируют.

В процессе эпителиально-мезенхимального (ЭМП) или эпителиально-эндотелиального перехода (ЭЭП) ОК могут принимать мезенхимальный или эндотелиальный фенотип. Этот переход

открывает перед опухолью новые возможности к росту и развитию, в том числе выражающиеся в способности ОК формировать сосуды в условиях дефицита кислорода и питательных веществ. При анализе экспрессии генов с использованием ДНК-микрочипов было показано, что высокоагрессивные ОК приобретают полипотентный фенотип, что обеспечивает им возможность экспрессировать гены, характерные для ЭК, эпителиальных, гемопоэтических, соединительнотканых, мышечных и стволовых клеток [16].

Таким образом, различные механизмы достройки кровеносных сетей ОК способствуют не только их выживанию, но и приобретению высокоагрессивных свойств, которые появляются в результате васкулогенной мимикрии — т. е. частичной трансдифференцировки ОК в эндотелиоподобные клетки. Такой пул клеток способен имитировать поведение ЭК и инициирует формирование васкулярных каналов в опухоли без реального участия ЭК и фибробластов [17].

Молекулярные механизмы

На сегодняшний день накоплен большой экспериментальный опыт, позволяющий идентифицировать сигнальные пути, участвующие в ВМ. Опубликовано много обзоров об участии VE-кадгерина, галектинов, сигнальных путей простагландин/ COX, HIF-1 α /VEGF/VEGFR1, EphA2, FAK, cAMP, Ca²⁺, Notch, Wnt/catenin в этом процессе [18–25]. ОК, участвующие в сборке новых сосудов, активно синтезируют и секретируют матриксные металлопротеиназы MMP-1, -2, -9 и -14, способные модифицировать внеклеточный матрикс для роста новых капилляров. Простагландин, ингибирующий активацию тромбоцитов, и активатор плазминогена, инициирующий процессы лизиса фибрина (фибринолиз), препятствуют коагуляции крови в васкулярных каналах, сформированных ОК, так же, как и в нормальных сосудах, выстланных эндотелием [26].

Ключевым моментом, запускающим активацию большинства сигнальных путей, несомненно, является гипоксия. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), является наиболее важной молекулой, регулирующей экспрессию большого количества генов, связанных с гипоксией [27]. Показана повышенная ВМ в ишемической модели меланомы по сравнению с контрольной группой, что положительно коррелировало с экспрессией HIF-1 α и HIF-2 α [28]. То, что HIF способствует процессу ВМ показано также при других типах опухолей, включая рак шейки матки [29], рак печени [30], рак желчного пузыря [31]. Гипоксия инициирует приобретение ОК псевдоэндотели-

ального фенотипа [32]. Установлено, что такие клетки отличаются способностью синтезировать белки-антикоагулянты Serpine-2 и Slpi, которые помогают избежать тромбообразования при поступлении крови из нормальных сосудов в сеть ВМ [33].

Многие белки, которые высоко экспрессируются в агрессивных ОК, участвуют в процессах ангиогенеза и васкулогенеза. К ним относятся VE-кадгерин (CD144), EphA2, ламинин 5γ2.

Первый из них — VE-кадгерин принадлежит к семейству трансмембранных протеинов и способствует гомотипическому межклеточному взаимодействию. Этот белок рекрутирует киназный рецептор Ephrin-A2 (EphA2) в клеточную мембрану [34], усиливая фосфорилирование киназы с фокальной адгезией (ФАК). Происходит активация пути передачи сигналов внеклеточных регуляторных киназ 1 и 2 (ERK1/2), что позволяет активировать MMP-14 [35]. Затем MMP-14 преобразует proMMP-2 в активный MMP-2. Эти ММП разрушают компоненты внеклеточного матрикса и способствуют инвазии, метастазированию и ВМ [36]. В частности, MMP-2 и MMP-14 индуцируют расщепление Laminin5γ2 (Ln5γ2) [37, 38]. Эти результаты показывают, что ось VE-кадгерин/EphA2/MMP-2/Ln5γ2 является основным регулятором ВМ.

В экспериментах *in vitro* было показано, что уменьшение экспрессии VE-кадгерина, EphA2 или ламинина 5γ2 приводит к полной неспособности агрессивных клеток меланомы формировать васкулогенные структуры на внеклеточных матриксах. А моноклональные антитела к VE-кадгерину ингибируют ангиогенез в опухоли Льюиса и эпидермоидных опухолях.

Тирозинкиназный рецептор EphA2 также важен для развития васкулогенной мимикрии при меланоме. Высокий уровень его экспрессии ассоциируется с ростом меланомы, толщиной опухоли и более низкой выживаемостью больных. Связывание ее с лигандом, эфрином A1, приводит к фосфорилированию и активированию нижележащих сигнальных путей, которые в свою очередь усиливают пролиферативную активность опухоли.

По проведенным исследованиям выявлено, что цитоплазматическая экспрессия VE-кадгерина характерна для 100% опухолевых клеток линии *mel Cher*. Исследование белков базальных мембран показало, что 90% клеток клеточной линии *mel Cher* экспрессировали ламинин 5γ2, который, по данным некоторых авторов, считается триггером прогрессии меланомы. Более того, была подтверждена способность формировать сосудистоподобные структуры высокоагрессивными ОК метастатической меланомы кожи [39].

Пожалуй, самой важной характеристикой ВМ является ее подконтрольность сигнальному пути VEGFA/VEGFR1 и отсутствие зависимости от тирозинкиназной активности VEGFR2, на блокировании которой базируется вся современная антиангиогенная терапия [26, 40]. Известно, что VEGFA обладает способностью запускать каскады реакций (посредством связи с тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1 и VEGFR2), ведущих к росту новых сосудов, а также может стимулировать ангиогенез *in vivo*. При анализе экспрессии VEGFA и его рецепторов на клеточных линиях метастатической меланомы кожи была отмечена высокая экспрессия белков данного семейства. Однако, в опухолевых клетках отсутствовало окрашивание антителами к VEGFR-2, фосфорилированному по Tyr 951 (основной сайт аутофосфорилирования для VEGFR-связывающих белков) и Tyr1175 (основной сайт аутофосфорилирования для VEGF-A) доменам [39].

Микроскопическая характеристика

Структуры ВМ описаны как структуры с высокой проницаемостью, трубчатые, богатые матриксом, или узорчатые матричные структуры, содержащие коллаген, гепарансульфатные протеогликаны и плазму. Трубчатые ВМ морфологически похожи на нормальные кровеносные сосуды, узорчатые заметно отличаются, но способны анастомозировать с кровеносными сосудами [15]. При проведении гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследования увеальной меланомы человека обнаружено, что капиллярные структуры ВМ выстланы не эндотелием, а клетками меланомы и изнутри покрыты слоем внеклеточного матрикса, который содержит такие белки, как ламинин, коллагены IV и VI типов, протеогликан гепарансульфат [15, 41]. Они избирательно окрашиваются реактивом Шиффа в малиновый цвет (PAS-позитивные структуры). Чтобы отделить васкулярные каналы, состоящие только из ОК, от нормальных сосудов опухоли используется метод двойного окрашивания на маркеры ЭК (CD31 и CD34) и последующей PAS-реакции. Опухолевые сосуды, выстланные только ЭК, являются CD31+/PAS+, в то время как каналы ВМ CD31-/PAS+. В дальнейшем была предложена версия, что ВМ каналы в определенных местах могут соединяться с сосудами, выстланными ЭК. В целях определения данных участков был предложен метод двойного окрашивания на эндотелиальные маркеры (CD31 и CD34) с последующим проведением PAS-реакции, что позволило их идентифицировать [42].

В исследованиях, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отмечено уменьшение плотности ангиогенных сосудов в зонах ВМ. При этом в зонах ВМ некрозов выявлено не было, что может свидетельствовать о достаточном кровоснабжении ткани опухоли посредством альтернативных механизмов, а именно каналов ВМ [17].

Важное значение для диагностики приобрел рисунок PAS-положительных структур на гистологических срезах. R. Folberg и соавт. в 2002 г. описали семь типов каналов ВМ, обнаруженных в гистологических срезах первичной меланомы глаза у 234 больных: 1) прямые каналы, расположенные случайным образом, с отсутствием ветвлений и не соединенные между собой, 2) параллельные прямые каналы, идущие без ответвлений и пересечений, 3) параллельные каналы с пересечением, 4) арки, представляющие собой не полностью замкнутые петли, 5) арки с ветвлением (по типу ветвления деревьев), 6) петли, представляющие собой полностью замкнутые, округлые каналы; 7) сети, представляющие собой закрытые PAS-положительные петли (как минимум, три). Представленные гистологические типы имеют не только научное, но и клиническое значение. Дело все в том, что у пациентов, у которых при гистологическом исследовании присутствовали параллельные с пересечением васкулярные каналы, петли и сети, показатели общей 5-летней выживаемости были значительно ниже (56,9, 55,4 и 50,7% соответственно; $p=0,0001$ для всех сравнений) по сравнению с группой, в опухолевой ткани которых PAS-положительные структуры отсутствовали (91,7, 91,1 и 88,3%) [43].

В другом исследовании сравнивались факторы, которые могут влиять на показатели выживаемости: пол, возраст, размер опухоли, ее локализация, тип клеток по классификации Callender, наличие митозов, инфильтрации опухоли лимфоцитами, наличие или отсутствие PAS-положительных структур. Было отмечено, что наличие PAS-положительных сетей наиболее важно для оценки выживаемости ($\chi^2=40,84$; $p=0,0001$). Указанные признаки были независимыми факторами прогноза [26, 43].

Клиническая картина

Важным вопросом, возникшим при обнаружении и дальнейшем исследовании ВМ, стала ее прогностическая значимость для пациентов [44]. Так, в исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, было включено 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин) с диагнозом светлоклеточного рака почки, у которых при анализе опухолевой ткани были обнаружены каналы ВМ.

При проведении двойного окрашивания анти-CD31-антителами и PAS-реагентом выявлены сайты сообщения сосудов, высланных ЭК и каналами ВМ. 30–35% васкуляризации опухоли осуществлялись через каналы ВМ. В образцах опухоли были обнаружены арки, параллельные каналы и сеть каналов. В дальнейшем при изучении кривых выживаемости по Каплану—Мейеру больные с наличием сети каналов ВМ имели значительно более низкие показатели безрецидивной выживаемости в сравнении с больными, в опухолевой ткани которых были обнаружены параллельные каналы ВМ или арки. В другом исследовании, включающем 46 пациентов, была оценена прогностическая значимость PAS-положительных структур при диссеминированной меланоме кожи [45]. В исследуемой опухолевой ткани были обнаружены такие PAS-структуры, характерные для 77% исследуемых образцов, как: прямые каналы, параллельные каналы, параллельные с пересечением каналы, арки, петли, сети. При определении в опухолевой ткани параллельных с пересечением PAS-положительных структур было отмечено прогрессирование процесса в течение 10 мес. При их отсутствии прогрессирование наблюдалось в течение 30 мес ($p=0,057$). В дополнение к вышеуказанным исследованиям прогностическая значимость ВМ была также показана при раке других органов. Присутствие ВМ было обнаружено приблизительно в 22,7% (15 из 66) опухолей при остеосаркомах остеобластического типа [46], 43% (52 из 120) карцином, проанализированных в опухолях яичников [47], 22% (40 из 173) пациентов с аденокарциномой желудка и 35% тройного отрицательного рака молочной железы (TNBC), в отличие от 17,8% в случаях без TNBC [48]. В 21,67% (44 из 203) случаев было выявлено наличие как структур ВМ, так и сосудов, высланных эндотелием, при плоскоклеточном раке гортани (LSCC). Присутствие ВМ в этих случаях LSCC способствовало прогрессированию опухолевого процесса, метастазированию в регионарные лимфатические узлы, и служило независимым показателем плохого прогноза [49]. Основываясь на полученных результатах, было предложено рассматривать наличие ВМ в опухоли не только в качестве диагностического маркера, но и в качестве мишени для таргетной терапии. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) в 2013 г. рекомендовало использование в лечении больных с тройным негативным раком молочной железы метода с моноклональными антителами к VEGF [50], т. е. метода, заключающегося в блокировании сигнального пути VEGFA/VEGFR2 в ЭК. В клинике широко применяются препараты, действие которых

направлено как на связывание VEGF, так и на ингибирование киназной активности VEGFR2. При оценке результатов рандомизированного исследования AVAST-M в Великобритании по лечению больных диссеминированной меланомой бевацизумабом, включавшего 1343 пациентов, было отмечено значительное увеличение безрецидивной выживаемости ($p=0,03$) при использовании данного препарата [51]. С другой стороны, на примере исследования глиобластомы было отмечено более высокое количество каналов ВМ после антиангиогенной терапии, чем до ее применения. Это может быть связано с тем, что после антиангиогенной терапии опухоли прибегают к агрессивным механизмам неоваскуляризации, чтобы справиться с терапевтическим поражением, и используют ВМ как новый механизм неоваскуляризации для противодействия возникающей гипоксической среде в опухоли [52]. Таким образом, ВМ может быть индуцирована самим терапевтическим воздействием и является предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов. При анализе исследований, проведенных в течение последних 10 лет и посвященных изучению меланомы, было показано, что эта опухоль является резистентной к антиангиогенным препаратам, что может быть связано с тем, что более 60% кровотока в опухоли осуществляется через каналы ВМ. В том случае, когда в результате действия антиангиогенной терапии происходит снижение плотности кровеносных сосудов, запускается индуцированное нарастающей гипоксией формирование каналов ВМ. Таким образом, каналы ВМ становятся основным «донором» крови для опухолевых клеток, что может быть важно при выборе терапевтического воздействия на опухоль [26].

Заключение

Способность ОК к васкулогенной мимикрии (ВМ) была открыта не так давно и на данный момент представляет огромный интерес для научного сообщества. ВМ играет важную роль в опухолевой прогрессии, а потому рассматривается в качестве терапевтической мишени. Однако, при проведении первых клинических исследований препаратов, которые могут быть потенциально направлены в частности на блокирование ангиогенеза, было выявлено, что не все опухоли способны отвечать на анти-VEGF-терапию. За последние годы были достигнуты определенные успехи в исследованиях сигнальных путей, ответственных за образование новых кровеносных сосудов в опухолевой ткани. В многочисленных исследованиях последних лет было показано, что присутствие каналов ВМ в опухолевой ткани коррелирует с быстрой прогрессией опу-

холи, активным ее метастазированием и, как следствие, короткой продолжительностью жизни пациентов. Обнаружение васкулогенных каналов в опухолевой ткани является прогностически неблагоприятным фактором, снижающим риск безрецидивного течения заболевания, поэтому в целях повышения эффективности терапии и снижения риска метастазирования необходимы дальнейшие исследования каналов ВМ.

Вклад авторов:

Мнихович М.В. — статистическая обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи;

Безуглова Т.В., Ерофеева Л.М. — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи;

Романов А.В. — анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Буньков К.В., Зорин С.Н. — обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mueller AJ, Freeman WR, Folberg R et al. Evaluation of microvascularization pattern visibility in human choroidal melanomas: comparison of confocal fluorescein with indocyanine green angiography // GraefesArch Clin Exp Ophthalmol. 1999;237:448–56. doi:https://doi.org/10.1007/s004170050260
2. McDonald DM, Lance Munn, Rakesh KJ. Vasculogenic Mimicry: How Convincing, How Novel, and How Significant? // American Journal of Pathology. 2000;156(2):383–8. doi:10.1016/S0002-9440(10)64740-2
3. Mueller AJ, Bartsch DU, Folberg R et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy // Arch Ophthalmol. 1998;116:31–9.33. doi:10.1001/archophth.116.1.31
4. Mei X et al. Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live-cell imaging // Neuro Oncol. 2017;19(8):1109–1118. doi:https://doi.org/10.1093/neuonc/nox016
5. Bussolati B et al. Endothelial cell differentiation of human breast tumour stem/progenitor cells // J Cell Mol Med. 2009;13(2):309–319. doi:https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00338.x
6. Folkman J. New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research // Eur. J. Cancer. 1996;32A(14):2534–9. doi:https://doi.org/10.1016/S0959-8049(96)00423-6
7. Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance // Mol. Cell. 2014;54:716–727. doi:10.1016/j.molcel.2014.05.015. PMID: 24905005

8. Vempati P, Popel AS, MacGabhann S. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(1):1–19. doi:https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.11.002
9. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity // *Exp. Mol. Med.* 2012;44(1):1–9. doi:https://doi.org/10.3858/em.2012.44.1.025
10. Lieu C, Heymach J, Overman M et al. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis // *Clin. Cancer Res.* 2011;17(19):6130–9. doi:https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0659
11. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis // *Cancer Lett.* 2013;328(1):18–26. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.08.018
12. Moschetta M, Mishima Y, Sahin I et al. Role of endothelial progenitor cells in cancer progression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1846(1):26–39. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.03.005
13. Donnem T, Hu J, Ferguson M et al. Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? // *Cancer Med.* 2013;2(4):427–36. doi:https://doi.org/10.1002/cam4.105
14. Taha Azad, Mina Ghahremani, Xiaolong Yang. The Role of YAP and TAZ in Angiogenesis and Vascular Mimicry; 2019 May;8(5):407. doi:10.3390/cells8050407
15. Maniatis AJ, Folberg R, Hess A et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry // *Am. J. Pathol.* 1999;155(3):739–52. doi:10.1016/S0002-9440(10)65173-5. PMID:10487832.
16. Hendrix MJ, Sefter EA, Hess AR et al. Molecular plasticity of human melanoma cells // *Oncogene.* 2003;22(20):3070–5.
17. Григорьева И.Н., Харатишвили Т.К., Барышников А.Ю. Васкулогенная мимикрия: альтернативный механизм кровоснабжения опухоли? // *Российский биотерапевтический журнал.* 2011;10(3):25–30. EDN QAZQAH. [Grigorieva IN, Kharatishvili TK, Baryshnikov AY. An alternative mechanism in tumor vascularization: vasculogenic mimicry // *Russian Biotherapeutic Journal.* 2011;10(3):25–30 (In Russ.)].
18. Hess AR, Sefter EA, Gruman LM et al. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: implications for vasculogenic mimicry // *Cancer Biol. Ther.* 2006;5(2):228–33. doi:https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510
19. Mourad-Zeidan AA, Melnikova VO, Wang H. Expression profiling of Galectin-3-depleted melanoma cells reveals its major role in melanoma cell plasticity and vasculogenic mimicry // *Am. J. Pathol.* 2008;173(6):1839–52. doi:https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080380
20. Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells // *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):R422–35. doi:https://doi.org/10.1186/bcr1019
21. Vartanian A, Gatsina G, Grigorieva I et al. The involvement of Notch signaling in melanoma vasculogenic mimicry // *Clin. Exp. Med.* 2013;13(3):201–9. doi:https://doi.org/10.1007/s10238-012-0190-9
22. Vartanian A, Stepanova E, Grigorieva I et al. Melanoma vasculogenic mimicry capillary-like structure formation depends on integrin and calcium signaling // *Microcirculation.* 2011;18(5):390–9. doi:https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00102.x
23. Vartanian A, Stepanova E, Grigorieva I. VEGFR1 and PKCa signaling control melanoma vasculogenic mimicry in a VEGFR2 kinase-independent manner // *Melanoma Res.* 2011;21(2):91–8. doi:10.1097/CMR.0b013e328343a237
24. Lissitzky JC, Parriaux D, Ristorcelli E. Cyclic AMP signaling as a mediator of vasculogenic mimicry in aggressive human melanoma cells in vitro // *Cancer Res.* 2009;69(3):802–9. doi:https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2391
25. Hess AR, Hendrix MJ. Focal adhesion kinase signaling and the aggressive melanoma phenotype // *Cell Cycle.* 2006;5(5):478–80. doi:https://doi.org/10.4161/cc.5.5.2518
26. Вартанян А.А. Альтернативное кровоснабжение в костном мозге при онкогематологических заболеваниях // *Клин. онкогематол.* 2014;7(4):491–500 [Vartanyan AA. Supplemental blood circulation system in hematologic malignancies // *Clin. Oncohematol.* 2014;7(4):491–500 (In Russ.)].
27. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene // *Proc Natl Acad Sci US A.* 1991;88(13):5680–4. doi:10.1073/pnas.88.13.5680. PMID:2062846.
28. Sun B, Zhang D, Zhang S et al. Hypoxia influences vasculogenic mimicry channel formation and tumor invasion-related protein expression in melanoma // *Cancer Lett.* 2007;249(2):188–97. doi:10.1016/j.canlet.2006.08.016. PMID:16997457.
29. Zhou TJ, Huang XH, Gong L, Xiang L. Vasculogenic mimicry and hypoxia-inducible factor-1alpha expression in cervical squamous cell carcinoma // *Genet Mol. Res.* 2016 Mar 4;15(1):15017396. doi:10.4238/gmr.15017396. PMID:26985936.
30. Liu K, Sun B, Zhao X et al. Hypoxia induced epithelial-mesenchymal transition and vasculogenic mimicry formation by promoting Bcl-2/Twist1 cooperation // *Exp Mol Pathol.* 2015;99(2):383–91. doi:10.1016/j.yexmp.2015.08.009. PMID:26318343.
31. Sun W, Shen Z, Zhang H et al. Overexpression of HIF-1alpha in primary gallbladder carcinoma and its relation to vasculogenic mimicry and unfavourable prognosis // *Oncol Rep.* 2012;27(6):1990–2002. doi:10.3892/or.2012.1746. PMID:22470047.
32. Sefter RE, Hess AR, Sefter EA et al. Tumor cell vasculogenic mimicry: from controversy to therapeutic promise // *Am. J. Pathol.* 2012;181(4):1115–1125. doi:10.1016/j.ajpath.2012.07.013. PMID:22944600.
33. Wegenblast E, Soto M, Gutierrez-Angel S et al. A model of breast cancer heterogeneity reveals vascular mimicry as a driver of metastasis // *Nature.* 2015;520:358–362. doi:10.1038/nature14403. PMID:25855289.
34. Hess AR, Sefter EA, Gruman LM et al. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: Implications for vasculogenic mimicry // *Cancer Biol. Ther.* 2006;5:228–33. doi:https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510 doi:https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510
35. Hess AR, Postovit L-M, Margaryan NV et al. Focal adhesion kinase promotes the aggressive melanoma phenotype // *Cancer Res.* 2005;65:9851–60. doi:https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2172
36. Liu W, Xu G, Jia W et al. Prognostic significance and mechanisms of patterned matrix vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma // *Med Oncol.* 2011;28 (Suppl. 1):S228–38. doi:10.1007/s12032-010-9706-x

37. Giannelli G, Falk-Marzillier J, Schiraldi O et al. Induction of cell migration by matrix metalloprotease-2 cleavage of laminin-5 // *Science*. 1997;277:225–8. doi:10.1126/science.277.5323.225
38. Koshikawa N, Giannelli G, Cirulli V et al. Role of cell surface metalloprotease MT1-MMP in epithelial cell migration over laminin-5 // *J Cell Biol*. 2000;148:615–24. doi:10.1083/jcb.148.3.615
39. Клеточные линии меланомы человека. Монография / Под общ. ред. И.Н. Михайловой, М.М.Давыдова. СПб.: Научно-технологические технологии, 2017. ISBN: 978-5-9909412-3-6 [Human melanoma cell lines. Monograph / Ed. by N. Mikhailova, M.M. Davydov. St. Petersburg: Science-intensive Technologies, 2017. ISBN:978-5-9909412-3-6 (In Russ.)].
40. Vartanian A, Gatsina G, Grigorieva I et al. The involvement of Notch signaling in melanoma vasculogenic mimicry // *Clin Exp Med*. 2013;13:201–209. https://doi.org/10.1007/s10238-012-0190-9
41. Clarijs R, van Dijk M, Ruiters DJ, de Waal RM. Functional and morphologic analysis of the fluid-conducting meshwork in xenografted cutaneous and primary uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015;46(9):3013–20. doi:10.1167/iovs.04-0876. PMID:16123395
42. Foss AJE, Alexander RA, Hungerford J et al. Re-assessment of the PAS patterns in uveal melanoma // *Br J Ophthalmol*. 1997;81:240–6. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bjo.81.3.240
43. Folberg R, Rummel V, Ginderdeuren R et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma // *Ophthalmology*. 1993;100:1389–98. doi:https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31470-3
44. Folberg R, Rummel V, Parys-Van Ginderdeuren R et al. The Prognostic Value of Tumor Blood Vessel Morphology in Primary Uveal Melanoma // *Ophthalmology*. 1993;100(9):1389–98. doi:https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31470-3
45. Григорьева И.Н., Харатишвили Т.К., Барышников А.Ю. Васкулогенная мимикрия: альтернативный механизм кровоснабжения опухоли? *Российский биотерапевтический журнал*. 2011;10(3):25–30 [Grigorieva I.N., Kharatishvili T.K., Baryshnikov A.Yu. Vasculogenic mimicry: an alternative mechanism of tumor blood supply? *Russian Biotherapeutic Journal*. 2011;10(3):25–30].
46. Ren K, Yao N, Wang G et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of human osteosarcoma // *Hum. Pathol*. 2014;45(10):2120–2129. doi:https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.06.013
47. Liang J, Yang B, Cao Q, Wu X. Association of Vasculogenic Mimicry Formation and CD133 Expression with Poor Prognosis in Ovarian Cancer // *Gynecol Obstet Investig*. 2016;81(6):529–536. doi:https://doi.org/10.1159/000445747
48. Li M, Gu Y, Zhang Z et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of gastric adenocarcinoma // *Pathol Oncol Res*. 2010;16(2):259–266. doi:https://doi.org/10.1007/s12253-009-9220-7
49. Wang W, Lin P, Han C et al. Vasculogenic mimicry contributes to lymph node metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma // *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:60. doi:https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-60
50. Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933–42 doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70335-8
51. Corrie PG, Marshall A, Dunn JA et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study // *Lancet Oncol*. 2014;15(6):620–30. DJI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70110-X
52. Angara K, Rashid MH, Shankar A et al. Vascular mimicry in glioblastoma following anti-angiogenic and anti-20-HETE therapies // *Histol Histopathol*. 2016;11856. doi:10.14670/HH-11-856

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.

*M.V. Mnikhovich^{1,2}, T.B. Bezuglova¹, L.M. Erofeeva¹,
A.V. Romanov¹, K.V. Bun'kov³, S.N. Zorin³*

Vasculogenic mimicry in tumors — current state of the issue

- ¹ Academician B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia
- ² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- ³ Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

In the course of evolution, malignant neoplasms acquired various mechanisms aimed at accelerating growth and increasing the probability of metastatic spreading. One of such mechanisms is vasculogenic mimicry maintaining transportation of plasma and formed elements of red blood, bypassing the classical pathways of tumor angiogenesis.

Aim. The purpose of the research is to examine the molecular mechanisms and features of the microscopic picture of vasculogenic mimicry, and to identify its role in the tumor process.

Material and Methods. A retrospective analysis of 50 Russian and foreign scientific and clinical studies, as well as review articles on vasculogenic mimicry has been performed.

Conclusion. Determining the role and exact mechanisms of vasculogenic mimicry in carcinogenesis will allow us to develop a set of preventive and therapeutic measures aimed at regressing tumor growth and preventing early metastasis.

Key words: vasculogenic mimicry, vasculogenesis, angiogenesis, prognostic role, tumor growth, metastatic spreading

Сведения об авторах

**Мнихович Максим Валерьевич*, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, SPIN-код: 6975-6677, Researcher ID: ABB-4914-2020, AuthorID: 581965, ORCID: 0000-0001-7147-7912, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, mnichmaxim@yandex.ru

Безуглова Татьяна Васильевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, SPIN-код: 3943-4400; Researcher ID: AAG-8153-2019; Author ID: 630883, ORCID: 0000-0001-7792-1594, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Ерофеева Людмила Михайловна, д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, SPIN-код: 7217-5030; Researcher ID: AID-6273-2022; Author ID: 154651; ORCID: 0000-0003-2949-1432; SC 7003634121, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Романов Александр Вячеславович, младший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ORCID: 0000-0002-7001-0023, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Буньков Кирилл Вадимович, канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ORCID: 0000-0002-0299-1229, 214018, г. Смоленск, пр. Гагарина, 27

Зорин Станислав Николаевич, врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ORCID: 0000-0002-7868-8808, 214018, г. Смоленск, пр. Гагарина, 27

**Maxim V. Mnikhovich*, MD, PhD, Associate Professor, leading researcher of the Central Pathology Laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Author ID: 581965, ORCID: 0000-0001-7147-7912, SPIN code: 6975-6677, Researcher ID: ABB-4914-2020, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia, mnichmaxim@yandex.ru

Tatyana V. Bezuglova, PhD, Senior Researcher of the Central Pathology Laboratory, Assistant Director for Scientific Work of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, SPIN-code-3943-4400; Researcher ID: AAG-8153-2019; Author ID: 630883, ORCID: 0000-0001-7792-1594, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Lyudmila M. Erofeeva, Doctor of Biological Sciences, Professor, leading researcher of the Central Pathology Laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, SPIN-код: 7217-5030; Researcher ID: AID-6273-2022; Author ID: 154651; ORCID: 0000-0003-2949-1432; SC 7003634121, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Alexander V. Romanov, junior researcher of the central Pathology laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, ORCID: 0000-0002-7001-0023, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Kirill V. Bunkov, MD, PhD pathologist, Head of the Department of Clinical Pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology, ORCID: 0000-0002-0299-1229, 214018, 27 Gagarina Avenue, Smolensk, Russia

Stanislav N. Zorin, pathologist of the Department of Clinical Pathology № 2, Smolensk Regional Institute of Pathology, ORCID: 0000-0002-7868-8808, 214018, 27 Gagarina Avenue, Smolensk, Russia