Основные закономерности ангиогенеза при онкогематологических заболеваниях

А.А. Вартанян

РЕФЕРАТ

Концепция о том, что VEGF-индуцируемый ангиогенез — фактор, лимитирующий рост солидных опухолей, сегодня считается общепринятой. Исследования последних лет показывают, что ангиогенез также необходимое условие прогрессии онкогематологических заболеваний. Процесс ветвления близлежащих сосудов в костном мозге начинается с выброса опухолевыми клетками растворимых активаторов ангиогенеза. Основным медиатором, стимулирующим формирование микрососудов в костном мозге, считается VEGF. С другой стороны, повышенная секреция VEGF приводит к высвобождению клетками микроокружения GM-CSF, G-CSF, IL-6, PlGF, HGF, IGF, цитокинов, способствующих выживанию и пролиферации злокачественных миелоидных и лимфоидных клеток. Увеличение уровня VEGF в плазме онкогематологических больных считается неблагоприятным прогностическим фактором течения болезни.

В настоящем обзоре обсуждаются основные закономерности формирования аутокринного и паракринного пула VEGF, ангиогенез-зависимая и -независимая функции VEGF, а также результаты клинического изучения антиангиогенных препаратов в онкогематологии.

Ключевые слова:
онкогематология, костный мозг, ангиогенез, антиангиогенная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Неоангиогенез, или формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани сети сосудов, — необходимое условие роста солидных опухолей и формирования отдаленных метастазов [1]. Большое количество сосудов в опухоли способствует быстрой пролиферации опухолевых клеток в результате постоянного поступления питательных веществ и кислорода. В отсутствие кровоснабжения размер опухоли не может превысить 2 мм в диаметре из-за развивающейся гипоксии, приводящей к гибели опухолевых клеток (ОК). Концепция о том, что активация ангиогенеза — это фактор, лимитирующий рост солидных опухолей, сегодня принята практически всеми [2]. Возникновение и развитие новых сосудов представляют очень сложные процессы, требующие активации многих клеточных лигандов и соответствующих рецепторов. В ответ на гипоксию в опухоли активируется синтез транскрипционных факторов, например индуцируемых гипоксией (HIF-1α и HIF-2α) [3]. HIF-1α отводится особая роль в кровоснабжении опухоли. Связывание его с энхансерной последовательностью гена *VEGF* активирует экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). VEGF — ключевой белок, посылающий эндотелию сигнал к росту сосудов и регулирующий миграцию, пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток (ЭК) [4]. Ген *VEGF* состоит из нескольких экзонов [5]. В результате альтернативного сплайсинга образуется несколько изоформ мРНК: VEGFA, VEGFB, VEGFC и VEGFD. Ключевую роль в стимуляции ангиогенеза играет

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация

Basic mechanisms of angiogenesis in hematological malignancies

A.A. Vartanyan

ABSTRACT

Currently, the concept of VEGF-induced angiogenesis as a growth-limiting factor for solid tumors is generally accepted. Growing evidence indicates that the angiogenic growth factors also play an important role in the development and persistence of hematological malignancies. Neoplastic cells induce angiogenesis within the bone marrow through the secretion of soluble angiogenesis activators. VEGF is thought to be a major angiogenic factor involved in bone marrow vascularization. On the other hand, the increased VEGF secretion leads to the release of several soluble cytokines such as GM-CSF, G-CSF, IL-6, PlGF, HGF, IGF, and angiopoietins by the bone marrow microenvironment cells that promote survival and proliferation of malignant cells. The increased plasma VEGF level in the patients with hematological malignancies is considered the most important prognostic factor indicating an unfavorable outcome.

In this review, we discuss the autocrine and paracrine mechanisms of VEGF accumulation in the bone marrow, as well as the angiogenesis-related and -unrelated effects of VEGF. In conclusion, the potential of VEGF signaling inhibition in various hematological malignancies for therapy and its outcomes is discussed.

Keywords: oncohematology, bone marrow, angiogenesis, antiangiogenic therapy.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

A.A. Vartanyan, PhD, Chief scientific worker,
Experimental diagnosis and biotherapy of tumors
zhivotov57@mail.ru

Correspondence should be sent to
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 3241065

Корреспондентский адрес:
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 3241065

Принято в печать: 3 сентября 2013 г.

VEGFA, который связывается и активирует два тирозинкиназных рецептора на ЭК: VEGFR1 и VEGFR2 [6]. Связывание с лигандом способствует димеризации рецепторов, приводящей к их фосфорилированию по специфическим тирозинам внутриклеточного домена, которое и запускает каскад реакций сигнального пути VEGFA/VEGFR. ЭК начинают пролиферировать, формировать капиллярную сеть и врастать в ткань опухоли. В результате обеспечивается кровоснабжение опухоли, а следовательно, исчезает ограничение ее роста. Известно, что плацентарный фактор роста (PlGF) также связывается с VEGFR и способствует тубулогенезу [7].

Другой системой в васкуляризации солидных опухолей служит сигнальный путь основного фактора роста фибробластов (bFGF) и рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) [8]. Активация этого сигнального пути приводит к стимуляции пролиферации ЭК эктодермального и мезодермального происхождения. Кроме митогенного эффекта bFGF синергически увеличивает активность VEGF. По сути эти две молекулы (VEGF и bFGF) инициируют переход опухоли в ангиогенную фазу роста («angiogenic switch»).

В регуляции сложных взаимодействий между эндотелием и окружающими клетками принимает участие еще одна сигнальная система — экспрессируемый клетками эндотелия тирозинкиназный рецептор Tie2 и его лиганды — ангиопоэтины (Ang1 и 2) [9]. Лиганды Tie2 продуцируются под действием фактора роста тромбоцитов (PDGF), секретируемого перицитами. Хотя оба лиганда связываются с Tie2, последствия их взаимодействия с рецептором оказываются различными. Аутофосфорилирование рецептора и активацию сигнального пути стимулирует Ang1. Ang2 служит антагонистом, и избыток этого лиганда конкурентно ингибирует действие Ang1. Tie2/Ang1-зависимая сигнализация способствует стабилизации вновь образованных капилляров путем ингибирования пролиферации и миграции ЭК и стимуляции развития внеклеточного матрикса, что защищает новые сосуды от разрушения и регрессии.

Регуляция ангиогенеза во многом зависит от баланса факторов, стимулирующих и подавляющих те или иные этапы формирования сосудистой сети. Для опухоли характерен сдвиг баланса в сторону стимуляции ангиогенеза. При блокировании васкуляризации снижается рост злокачественной опухоли и наблюдается гибель ОК из-за нехватки питательных веществ и кислорода. Современная антиангиогенная терапия основана на блокировании сигнального пути VEGFA/VEGFR2 в ЭК и, как следствие, на снижении их пролиферации и миграции [10].

Еще в начале 1960-х годов T.M. Fliedner и соавт. обнаружили строгую корреляцию между восстановлением гемопоэза у крыс (после облучения в дозе 10 Гр) и ангиогенезом в костном мозге [11]. В костном мозге, как и в любом другом органе, ангиогенез обычно ограничивается эволюционными фазами запрограммированного роста ткани, но может повторно активироваться на стадии восстановления и тканевой регенерации, а также при пролиферативных или неопластических заболеваниях. О роли ангиогенеза при онкогематологических заболеваниях («liquid tumors») заговорили в последние 10 лет после серии наблюдений, когда было показано, что прогрессия клеток острого и хронического миелоидных лейкозов, миелодиспластических синдромов, лимфом и множественной миеломы напрямую зависит от васкуляризации костного мозга [12]. Несмотря на то что высокая плотность микрососудов (ПМС) служит независимым прогностическим фактором, влияющим на показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) онкогематологических больных, природа сигнала, запускающего формирование новых кровеносных сосудов в костном мозге, остается практически неизученной. Противоречивыми представляются и мнения о роли экспрессии ангиогенных молекул как прогностических факторов течения болезни при разных нозологических формах.

В данном обзоре обсуждаются ангиогенез-зависимая и -независимая функции VEGF, направленные на выживание и прогрессию клеток опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, прогностическое значение ангиогенных маркеров, экспрессируемых клетками костного мозга, роль стромы костного мозга в становлении резистентности к лечению. В обзоре представлены также результаты последних клинических исследований антиангиогенных препаратов при онкогематологических заболеваниях.

КОНЦЕПЦИЯ «ВАСКУЛЯРНОЙ» НИШИ

Костный мозг человека содержит две отдельные популяции стволовых клеток. Первой и наиболее хорошо охарактеризованной является популяция гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), ответственная за поддержание и продукцию клеток крови в течение всей жизни [13]. Биологические характеристики и свойства второй популяции стволовых клеток костного мозга, стромальных клеток костного мозга или мезенхимных стволовых клеток (МСК), способных дифференцироваться в клетки соединительной, жировой, костной и хрящевой тканей, изучены значительно меньше [14]. Реальная картина костного мозга как биологической ткани неизбежно предполагает тесный контакт между стволовыми клетками кроветворения и стромальными элементами.

Первые работы о необходимости наличия определенного микроокружения для ГСК появились в конце 1970-х годов. Было выявлено, что ГСК, выделенные из костного мозга, теряли способность к самоподдержанию, что указывало на определенную зависимость гемопоэза от внешних сигналов. На основании этих экспериментальных наблюдений R. Schofield и соавт. предложили гипотезу «ниши», предполагающую существование ограниченного специализированного микроокружения, которое интегрирует и осуществляет межклеточные сигналы для регуляции и поддержания гомеостаза принадлежащим ей стволовым клеткам [15]. Пролиферация и дифференцировка стволовых клеток во многом зависят от микроанатомической целостности ниши. Стволовые клетки прочно закреплены в нише молекулами адгезии [16]. Вне ниши ГСК вступают в дифференцировку или гибнут (неэффективный гемопоэз). Дефекты ниши приводят прежде всего к нарушению сигнальных путей запуска генетически детерминированной программы пролиферации и дифференцировки нормальных гемопоэтических предшественников. В условиях дисбаланса сигнальных путей вероятность появления неопластического клона крайне высока, поэтому функция ниши может быть направлена на поддержание трансформированных плазматических клеток (рис. 1).

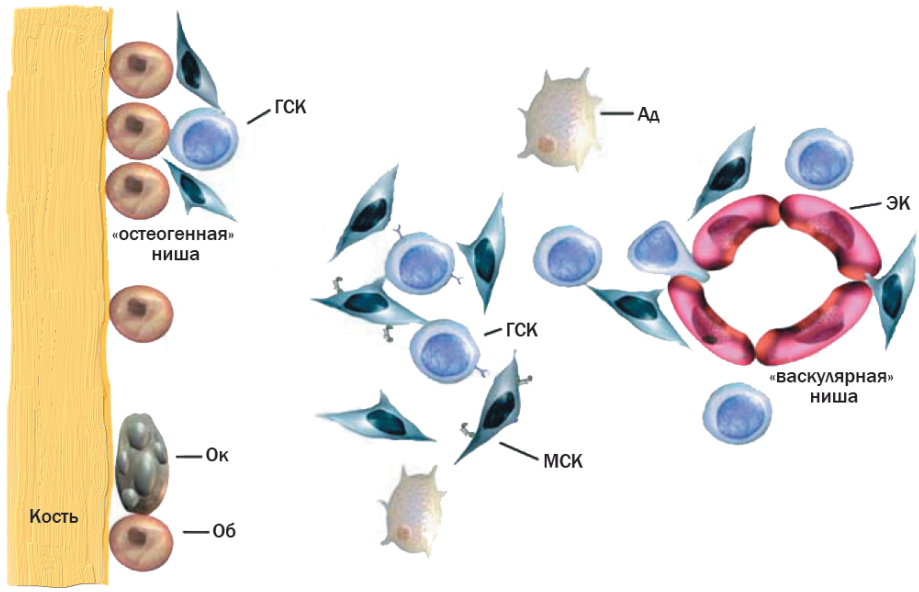

Рис. 1. Схематическое изображение «остеогенной» и «васкулярной» ниш в костном мозге [цит. с изменениями по http://origin-ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S014296121001238X-gr1.jpg]. На схеме «остеогенная» и «васкулярная» ниши разделены. В костном мозге эти две области функционально тесно взаимосвязаны
Ад — адипоциты; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; МСК — мезенхимные стволовые клетки; Об — остеобласты; Ок — остеокласты; ЭК — эндотелиальные клетки.

Благодаря многолетним работам в области кроветворения в костном мозге были охарактеризованы «остеогенная» и «васкулярная» ниши. «Остеогенная» ниша находится в непосредственной близости к кости [17]. Это область, где присутствует гетерогенная группа долгоживущих остеобластных клеток, находящихся на разной стадии дифференцировки, и ГСК. Вследствие анатомических особенностей «остеогенная» ниша характеризуется глубокой гипоксией и, как следствие, крайне низкой концентрацией активных форм кислорода (АФК). Низкие концентрации АФК не способны активировать каскад реакций сигнального пути MAPK, запускающего пролиферацию клеток. По этой причине ГСК в «остеогенной» нише защищены не только от повреждающего ДНК действия АФК, но и могут длительное время находиться в дремлющем состоянии.

R.S. Taichman и соавт. впервые обнаружили, что культивирование клеток CD34+ человека, выделенных из костного мозга с остеобластами, повышает в 3–4 раза экспансию долгоживущих стволовых клеток крови [18]. Результаты эти были подтверждены несколько позже L.M. Calvi и соавт. [19]. Авторами было показано, что активация сигнального пути паратиреоидного гормона/паратиреоидного рецептора *in vivo* стимулирует пролиферацию остеобластов, что приводит к увеличению количества ГСК. Подобная зависимость была обнаружена и в работе J. Zhang и соавт. [20]. Инактивация BMPR-1 (bone morphogenic protein receptor-1) в мышах увеличивает количество остеобластов, что, в свою очередь, способствует накоплению клеток CD34+. Представленные данные позволяют предположить, что остеобласты костного мозга положительно регулируют пул ГСК костного мозга.

В настоящее время получены данные и о роли других клеток микроокружения в судьбе ГСК: ретикулоциты поддерживают ГСК в состоянии покоя, а костный мозг, обогащенный адипоцитами, характеризуется низким содержанием ГСК [21].

У млекопитающих кроветворение происходит между синусами — во внесосудистом пространстве или «васкулярной» нише [22]. В функционировании «васкулярной» ниши весьма важную роль играет сосудистая система. Основой костного мозга является ретикулярная ткань, пронизанная большим количеством кровеносных сосудов, преимущественно капилляров, расширенных в виде синусоидов. Костномозговые синусоиды в основном лежат вблизи эндоста кости и выполняют функцию селекции зрелых клеток крови и выделения их в кровоток, а также участвуют в заключительных этапах созревания клеток крови, воздействуя на них через молекулы клеточной адгезии. В эндотелии имеются фенестры (трансэндотелиоцитарные каналы диаметром 30–80 нм), которые при функциональной нагрузке легко переходят в истинные поры. Базальная мембрана отсутствует или прерывиста. Синусоидальные ЭК благодаря уникальной экспрессии молекул адгезии способствуют «хоумингу» ГСК и клеток-предшественниц. Растворимые факторы, так же как и контактные взаимодействия между гемопоэтическими клетками и микроокружением костного мозга, определяют судьбу ГСК и клеток-предшественниц.

S. Raffi и соавт. показали, что кокультивирование ГСК с ЭК костного мозга активирует пролиферацию и дифференцировку клеток CD34+ [23]. Аналогичную зависимость получили T.A. Davis и соавт., когда культивировали костномозговые клетки CD34+ человека с ЭК микрососудов мозга — HUBEC [24]. Эти исследования, несомненно, указывали на регуляторную роль ЭК в гемопоэзе. В работах последних 10 лет получены экспериментальные данные, не только подтверждающие необходимость присутствия ЭК для устойчивого гемопоэза *in vivo,* но и демонстрирующие некоторые механизмы коммуникации ЭК с ГСК. Так, увеличение количества долгоживущих стволовых клеток в 15–20 раз при культивировании ГСК с ЭК костного мозга объясняют выбросом ЭК плеотрофина, тромбопоэтина, c-kit, фактора роста стволовых клеток [25]. Таким образом, анатомическое разделение ГСК способствует их самоподдержанию в «остеогенной» нише и пролиферации — в «васкулярной».

Таблица 1. Экспрессия VEGF/VEGFR при различных онкогематологических заболеваниях и их роль в пролиферации опухолевых клеток

Онкогематологическое заболевание	VEGF в сыворотке	VEGFR	Паракринный эффект	Аутокринный эффект
ОЛЛ	+	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	?	+
ХМЛ	+	VEGFR1, VEGFR2	?	?
ХЛЛ	+	VEGFR1, VEGFR2	+	–
ММ	+	VEGFR1, VEGFR2	+	+
НХЛ	+	VEGFR1, VEGFR2	?	+
ЛХ	+	VEGFR2	?	–

«+» — экспериментально подтверждено; «–» — не оказывает влияния; «?» — нет данных.
ЛХ — лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

В последних обзорах выдвигается гипотеза, согласно которой обе эти ниши — части единого целого и одна из них не может функционировать без другой [26].

АУТОКРИННЫЙ И ПАРАКРИННЫЙ ПУЛЫ VEGF: АНГИОГЕНЕЗ-НЕЗАВИСИМАЯ ФУНКЦИЯ VEGF

Как отмечалось ранее, основная функция VEGF заключается в стимуляции пролиферации ЭК и инициирование формирования кровеносных сосудов. В неэндотелиальных клетках, экспрессирующих рецепторы VEGF, связывание VEGF с VEGFR2 активирует пролиферацию таких клеток. Накоплен большой экспериментальный материал, подтверждающий, что сигнальные молекулы VEGF рецептор-лигандной системы экспрессируются как клеточными линиями, так и свежевыделенными злокачественными клетками крови [27]. Взаимодействие VEGF с рецептором в опухолевой клетке приводит к димеризации рецептора, его аутофосфорилированию по тирозинкиназному домену и активации сигнала к пролиферации.

Митогенный эффект VEGF в клетке реализуется несколькими путями [28–30]:

- через активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК);
- через фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K);
- через активацию сигнального пути STAT.

При опухолях кроветворной и лимфоидной тканей VEGF в костном мозге секретируется самими ОК (аутокринный пул VEGF) и клетками микроокружения: микроваскулярными ЭК, фибробластами и стромальными клетками костного мозга (паракринный выброс VEGF). Первые указания на аутокринную роль сигнального пути VEGF/VEGFR при онкогематологических заболеваниях появились в начале 2000-х годов. Было показано, что антитела, нейтрализующие VEGFR2, ингибируют пролиферацию *in vitro* свежевыделенных лейкозных клеток человека [31]. Эти результаты свидетельствуют о том, что пролиферация ОК костного мозга находится под контролем VEGF. Триггером для пролиферации злокачественных клеток крови может служить и паракринный VEGF. Недавно S. Dias и соавт. обнаружили, что при культивировании ЭК с лейкозными клетками провоспалительный и ангиогенный факторы IL-6 и bFGF, секретируемые лейкозными клетками, активируют в ЭК экспрессию VEGF [31, 32]. Связываясь со своими рецепторами, эти лиганды запускают пролиферацию лейкозных клеток. При множественной миеломе (ММ) K. Podar и K.C. Anderson наблюдали выброс VEGF и bFGF перицитами (малодифференцированными клеточными элементами, участвующими в образовании стенки сосудов) костного мозга [33]. Интересным оказалось то, что клетки хронического лимфолейкоза после обработки VEGF теряли чувствительность к хлорамбуцилу. Становится очевидным, что VEGF, секретируемый клетками микроокружения, защищает ОК костного мозга от апоптоза. Эти результаты крайне важны, т. к. открывают возможность повысить чувствительность ОК к химиотерапии с помощью анти-VEGF-терапии.

В табл. 1 суммированы результаты последних публикаций по экспрессии белков VEGF рецептор-лигандной системы и их роли в пролиферации злокачественных лимфоидных и миелоидных клеток [34]. Можно видеть, что ОК кроме VEGF экспрессируют как минимум один из рецепторов VEGF. Очевидно также, что в развитии и поддержании онкогематологических заболеваний возможен как аутокринный, так и паракринный механизм стимуляции размножения злокачественных клеток.

Критичной, по-видимому, можно все же считать экспрессию VEGFR2, и это понятно, поскольку митогенный эффект VEGF как в ЭК, так и в ОК реализуется через сигнальный путь VEGF/VEGFR2. Митогенный эффект VEGF в настоящее время интерпретируют как ангиогенез-независимую функцию VEGF. Ее значение в пролиферации и выживании клеток опухолей кроветворной и лимфоидной тканей стало исследоваться в последние 7–8 лет. Следует отметить, что локальная концентрация VEGF складывается из двух составляющих: аутокринной, секретируемой самими ОК, и паракринной, секретируемой клетками микроокружения в костном мозге (рис. 2). На злокачественных клетках миелоидного ряда U-937 было показано, что паракринный VEGF активирует пролиферацию клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) так же, как в солидных опухолях, через связывание и активацию сигнального пути, запускаемого VEGFR2 [35]. В экспериментах *in vitro* было показано, что сорафениб, низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, проявляет цитотоксическую активность при ММ [36]. Цитотоксический эффект реализуется через снижение фосфорилирования STAT3 и MEK/ERK в клетках ММ. Эти же авторы отмечают, что нецитотоксические дозы сорафениба снижают секрецию IL-6 при кокультивировании клеток ММ со стромальными клетками костного мозга. Таким образом, секреция IL-6 стромальными клетками может зависеть от пула VEGF.

Аналогичные результаты о роли ингибитора тирозинкиназ в пролиферации клеток ММ были получены K. Podar и соавт. [37]. Пан-ингибитор тирозинкиназного домена VEGF-рецепторов GW654652 блокировал фосфорилирование VEGFR1, индуцированное VEGF, и ингибировал активность сигнальных каскадов Akt-1 и МАПК,

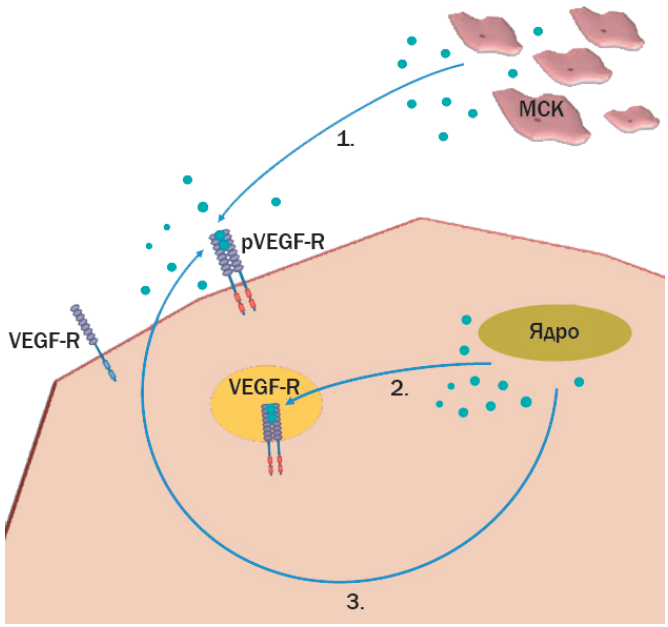

Рис. 2. Схематическое изображение аутокринного (*2* и *3*) и паракринного (*1*) пулов VEGF, которые влияют на пролиферацию, миграцию и выживание опухолевых клеток в костном мозге [цит. с изменениями по http://img.medscape.com/fullsize/migrated/504/424/nrc504424.fig2.jpg]. Связывание VEGF с VEGFR способствует фосфорилированию внутриклеточного домена рецептора, его димеризации и активации. В качестве паракринного растворимого лиганда может служить PlGF, SCF или PDGF
VEGFR — рецептор эндотелиального фактора роста сосудов; pVEGFR — фосфорилированный рецептор эндотелиального фактора роста сосудов.

в результате чего GW654652 дозозависимо снижал скорость пролиферации и миграцию как чувствительных, так и резистентных к химиотерапии ОК. Однако клиническое исследование GW54652 (пазопаниб) было остановлено после II фазы, т. к. у больных с рецидивами ММ не была достигнута не только полная, но и частичная ремиссия. Не получено реального эффекта у больных с рецидивами ММ и при использовании ZD6474 — селективного низкомолекулярного ингибитора VEGF и эпидермального фактора роста (EGF), хотя уровень VEGF в крови после терапии снижался вдвое [38].

Основаниями для начала клинических исследований по изучению анти-VEGF-терапии при ОМЛ послужили высокий уровень VEGF в крови больных и экспрессия ОК ОМЛ обоих рецепторов: VEGFR1 и VEGFR2. При ОМЛ VEGFR2 конститутивно фосфорилирован и, как правило, локализован в ядре. В настоящее время завершены клинические исследования II фазы бевацизумаба (Авастин) у больных рефрактерным ОМЛ [39]. После лечения наблюдалось стабильное снижение уровня VEGF как в костном мозге, так и в плазме. Полный ответ был достигнут у 33 % больных, частичный — у 15 %. Однако 35 % пациентов не ответили на лечение. Медиана выживаемости при полном ответе была 7 мес.

Ингибитор тирозинкиназ PTK787 применялся в клиническом исследовании у больных ОМЛ, ранее не получавших лечения, с первично-резистентным течением и больных с рецидивами [40]. Ответа на терапию не отмечено. Стабильная ремиссия наблюдалась при использовании SU5416 (ингибитор тирозинкиназы) у 65-летней женщины после второго рецидива ОМЛ [41]. Бластные клетки практически не обнаруживались. Однако через 9 мес. после окончания терапии у больной развился третий рецидив ОМЛ.

Клиническое изучение результатов анти-VEGF-терапии было предпринято и при рефрактерных формах острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Основанием послужили два независимых наблюдения. Первое — уровень VEGF в плазме у рефрактерных больных был значительно выше, чем у впервые диагностированных. Второе — при достижении ремиссии после химиотерапии у больных наблюдалось снижение концентрации VEGF в крови. В исследование было включено 17 больных [42]. Клетки ОЛЛ у большинства обследованных больных экспрессировали VEGFR2, в то время как экспрессия VEGFR1 наблюдалась только у 2 из 17 пациентов. В экспериментах *in vitro* было показано, что анти-VEGF-антитела, добавленные к бластным клеткам, снижали их пролиферативную активность. Однако клиническое исследование II фазы применения ватаналиба при ОЛЛ было прекращено в связи с отсутствием противоопухолевого эффекта.

При хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) также наблюдается спонтанный выброс VEGF. Клетки ХЛЛ конститутивно экспрессируют VEGFR1 и VEGFR2. Оба рецептора фосфорилированы, т. е. активны. Сорафениб, низкомолекулярный антиангиогенный препарат, способен индуцировать апоптоз в клетках ХЛЛ [43]. Бевацизумаб же оказался неэффективным [44]. Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ SU5416 и SU11657 также индуцировали апоптоз *in vitro*. Однако клинические исследования этих препаратов II фазы при ХЛЛ были приостановлены в связи с отсутствием противоопухолевого эффекта [45].

Клинических исследований при ХМЛ не проводилось. Высокий уровень VEGF регистрируется как в плазме, так и в костном мозге больных ХМЛ. Клетки ХМЛ экспрессируют оба рецептора: VEGFR1 и VEGFR2. Экспрессия VEGFR2 коррелирует с плохим прогнозом, особенно при бластном кризе. Экспрессия VEGFR1 не отражается ни на одной из характеристик болезни. В экспериментах *in vitro* было показано, что антисмысловой VEGF снижает экспрессию антиапоптотического белка сурвивина в клетках миелоидного ряда K562, положительных по Bcr-Abl, и увеличивает апоптоз лейкозных клеток [46].

Высокий уровень VEGF наблюдался также в плазме больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Следует отметить, что уровень VEGF остается высоким у больных ЛХ и в период ремиссии после химиотерапии. Клетки ЛХ экспрессируют только VEGFR2. Полный или частичный ответ установлен у 3 из 5 больных, получавших лечение по схеме: только бевацизумаб 4 нед., затем бевацизумаб + гемцитабин [47].

На основании представленных данных становится ясно, что злокачественные клетки миелоидного и лимфоидного рядов секретируют VEGF и экспрессируют по крайней мере один из трех рецепторов VEGF. Привлекает внимание тот факт, что в экспериментах *in vitro* при ОЛЛ, ХЛЛ и ММ анти-VEGF-препараты достаточно эффективны. Более того, положительный эффект, наблюдается также на моделях опухоли *in vivo*. Было показано, что лечение антиангиогенными препаратами повышало чувствительность к химиотерапии. Результаты клинических исследований, однако, оказались не столь

оптимистичными. Наиболее вероятным объяснением этому могут быть различия в микроокружении ОК в экспериментальных моделях опухоли *in vivo* и у человека.

Мы обсудили лишь несколько известных ко времени подготовки обзора результатов клинических исследований препаратов, блокирующих аутокринный и паракринный пулы VEGF. Обращает на себя внимание тот факт, что анти-VEGF-терапия, заметно снижающая пролиферативную активность злокачественных миелоидных или лимфоидных клеток *in vitro* и в экспериментальных опухолях, не столь эффективна у больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей. Одной из причин может быть использование антиангиогенных препаратов в монорежиме и при рефрактерных формах опухоли. Бесспорным остается одно: VEGF инициирует прогрессию опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Высокий уровень VEGF, основного ангиогенного митогена, в плазме и костном мозге коррелирует с агрессивным течением опухоли, плохим прогнозом, резистентностью к терапии и короткой ОВ.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Долгое время вклад ангиогенеза в прогрессию онкогематологических заболеваний практически не учитывался. Высокий уровень ангиогенных факторов как в костном мозге/крови, так и в моче, а также повышение ПМС в костном мозге онкогематологических больных послужили основанием для изучения роли ангиогенеза при опухолях кроветворной и лимфоидной тканей [48]. Как отмечалось ранее, ангиогенез солидных опухолей находится под контролем сигнальных путей VEGF/VEGFR и Ang/Tie2. Ангиогенез костного мозга — это комплексный процесс, включающий синхронное взаимодействие различных ангиогенных факторов роста. Ангиогенные факторы секретируют как ГСК, так и клетки микроокружения: стромальные, фибробласты и ЭК. В васкуляризации костного мозга участвуют оба пула VEGF.

Вплоть до последних лет многие исследователи определяли экспрессию только одного ангиогенного фактора — VEGF. Высокая экспрессия VEGF наблюдается практически при всех онкогематологических заболеваниях. Экспрессия VEGF сегодня считается независимым прогностическим маркером течения болезни [49, 50]. Однако, учитывая участие нескольких ангиогенных факторов в индукции ангиогенеза костного мозга, становится необходимым определение и других маркеров ангиогенеза. Прогностическое значение экспрессии белков VEGF/VEGFR и рецептор-лигандных систем Ang1/Tie2 в клетках ОМЛ было показано в работе C.Y. Lee и соавт. [51]. В исследование включено 52 больных ОМЛ и 20 здоровых доноров. Авторы отмечают высокую экспрессию VEGF в бластных клетках. Наблюдается также высокий уровень экспрессии VEGFR1 и VEGFR2. Авторами также показано, что экспрессия Ang2 и Tie2 в костном мозге была значительно выше, а концентрация Ang1 существенно ниже, чем у здоровых доноров ($p < 0{,}001$). По результатам анализа характеристической кривой (ROC) C.Y. Lee и соавт. заключили, что повышение концентрации Ang2 и Tie2 в костном мозге служит плохим прогностическим признаком. Этими же авторами проведены детальные исследования роли MMP-2 и MMP-9 в становлении опухоли [52]. Полученные результаты указывали на то, что ОВ больных с низким уровнем MMP-9 незначительно отличалась от таковой при высоком уровне MMP-9.

В васкуляризации как солидных опухолей, так и костного мозга может участвовать и PlGF — лиганд из семейства VEGF, который связывается с VEGFR1. Оказалось, что в крови и костном мозге больных ОМЛ и ХМЛ уровень PlGF значительно повышен [53]. В исследованиях *in vitro* было показано, что PlGF стимулирует пролиферацию свежевыделенных лейкозных клеток из крови больных ОМЛ и ХМЛ [54]. В этих клетках наблюдается высокая экспрессия VEGFR1. Интересно отметить, что миеломные клетки приобретают резистентность к антиангиогенной терапии за счет секреции PlGF [55]. Экспрессия PlGF может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак течения Bcr-Abl-позитивных лейкозов, резистентных к иматинибу [56].

Другим прогностическим маркером течения болезни считается bFGF. Было показано, что экспрессия bFGF у детей с ОЛЛ свидетельствует о плохом прогнозе [57]. Этот факт существенно меняет картину становления болезни. Становится очевидным, что пролиферация некоторых форм лейкозных клеток может не зависеть от VEGF и тогда анти-VEGF-терапия не будет эффективной.

Контролирование процесса злокачественного роста клеток при онкогематологических заболеваниях остается серьезной проблемой до настоящего времени. Васкуляризация костного мозга при опухолях кроветворной и лимфоидной тканей — сложный биологический процесс, в котором задействовано несколько сигнальных путей. Для назначения антиангиогенной терапии зачастую недостаточно определить количество ангиогенных факторов. Актуальным становится их соотношение, которое, по данным литературы, еще не установлено для каждого варианта онкогематологического заболевания. Идентификация молекулярных маркеров, тесно связанных с каждой конкретной опухолью, необходима не только для предсказания течения болезни, но и для индивидуализации лечения (the right drug for right patient).

ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА КОСТНОГО МОЗГА И АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кровеносная система костного мозга разительно отличается от кровоснабжения других органов. У млекопитающих кроветворение происходит между синусами — во внесосудистом пространстве, следовательно, для выхода в кровяное русло образующимся в костном мозге клеткам крови необходимо преодолеть стенку синуса. Стенка микроваскулярной сети капилляров состоит из одного слоя ЭК, и капилляры не стабилизированы перицитами. Вторая особенность кровеносной системы костного мозга заключается в том, что несмотря на широко разветвленную сосудистую сеть, костный мозг отличается высокой степенью гипоксии (6 % кислорода). И наконец, в противоположность солидным опухолям микроокружение в «жидких» («liquid») опухолях крайне динамично [58].

В настоящее время выделяют три основных области в костном мозге:

- «остеогенная» ниша, которая поддерживает пул долгоживущих СК;

- «васкулярная» ниша, где происходит пролиферация короткоживущих СК;
- центральная область, где находятся клетки-предшественницы на разных стадиях дифференцировки [59].

Молекулярная основа «ангиогенного переключения» в «жидких» опухолях недостаточно изучена. Накопленный экспериментальный материал позволяет предположить, что ангиогенез костного мозга активируется после инфильтрации его злокачественными клетками миелоидного и/или лимфоидного ряда.

Повышение ПМС — фактора, служащего критерием интенсивности васкуляризации, — в костном мозге по сравнению с контролем было показано для ОМЛ, ХМЛ. ОЛЛ, ХЛЛ и ММ [60–63]. При ОМЛ высокий уровень ПМС коррелирует с рецидивами, при ХМЛ анализ Кокса подтвердил, что ПМС служит независимым прогностическим параметром ОВ больных. При ОЛЛ ПМС также была достоверно выше, чем в контроле, и снижалась при наступлении ремиссии. При ХЛЛ наблюдалась высокая ПМС, но количество синусов не менялось; это коррелировало с высоким риском рецидива. ПМС не зависит от возраста, пола или хромосомных перестроек. У больных с В-клеточными лимфомами ПМС была повышена в лимфатических узлах, и это также коррелировало с высокой степенью злокачественности болезни [64].

В настоящее время ПМС в биоптатах определяют тремя различными методами. Иммуногистохимическое окрашивание на антиген CD34 было исторически первым опубликованным методом определения ПМС в костном мозге. Хотя метод и позволяет увидеть разницу в несколько капилляров при увеличении микроскопа в 400 раз, процедура получения материала болезненная и в некоторых случаях может повреждать область взятия биоптата [65]. Другим способом определения ПМС служит КТ. Этот метод связан с введением рентгеноконтрастного вещества с последующей лучевой нагрузкой [66]. Метод не занимает много времени, но не безопасен, в частности, из-за возможной нефротоксичности. Недавно независимо друг от друга двумя группами авторов было предложено определять ПМС с помощью МРТ [67, 68]. Авторами приведены экспериментальные подтверждения, что метод адекватно отражает картину васкуляризации костного мозга и позволяет предсказать ответ на химиотерапию. Тем не менее в настоящее время в рутинной практике для определения ПМС используют метод иммуногистохимии.

Наряду с увеличением ПМС при развитии практически всех онкогематологических заболеваний повышается и уровень циркулирующих в крови ангиогенных факторов. Клинически значимый высокий уровень ангиогенных факторов в крови или моче онкогематологических больных коррелирует с повышением ПМС костного мозга, высоким риском рецидива и ранней летальностью.

Важным аргументом для начала клинических исследований антиангиогенных препаратов в онкогематологии послужили накопленные за последние годы данные о корреляции ангиогенеза костного мозга с прогнозом болезни. В настоящее время завершены предварительные клинические исследования I и II фаз антиангиогенных препаратов при ММ, ОМЛ, ОЛЛ у детей, ХЛЛ. Антиангиогенная терапия в онкогематологии базируется на блокировании аутокринного и паракринного пулов VEGF.

Талидомид и леналидомид

Талидомид стал применяться в клинике с начала 1950-х годов как препарат, предотвращающий утреннюю тошноту у беременных женщин. Через несколько лет препарат сняли с производства, т. к. он вызывал дефекты у плода. Вернулись к талидомиду в конце 1990-х годов. S. Singhal и соавт. были первые, кто начал клиническое изучение талидомида как антиангиогенного препарата при рефрактерных формах ММ [69]. В исследование было включено 84 пациента. Ответ получен у 32 % больных. Положительная динамика наблюдалась уже в первые 2 мес. Медиана выживаемости составила 6 мес. Стандартные дозы талидомида статистически значимо снижали уровень циркулирующих в крови VEGF, FGF2 и HGF ($p = 0{,}003$). Следующее клиническое исследование талидомида в режиме монотерапии (100 и 400 мг/сут) включало 1674 больных с рецидивами и рефрактерной ММ. Результаты терапии в обеих группах практически не различались. Положительный ответ наблюдался у 29,4 % больных, в 11 % случаев констатирована стабилизация опухоли. Учитывая способность талидомида снижать экспрессию ключевых ангиогенных факторов и его иммуномодулирующую активность, в 2006 г. в США было официально одобрено использование талидомида для лечения больных ММ [70].

Сочетание талидомида с кортикостероидами (дексаметазон) при лечении больных ММ оказалось более эффективным после аутологичной трансплантации ГСК в качестве поддерживающей терапии [71]. В разных исследованиях частичный ответ наблюдался у 41–65 % больных с рефрактерной ММ. Медиана безрецидивного течения болезни составила 17 мес. в сравнении с 11 мес. у пациентов, получавших химиотерапию. ОВ 3-летняя составила 60 % при использовании талидомида и 26 % — без него. Схема талидомид (200 мг/сут) + дексаметазон (40 мг/сут) была использована у вновь диагностированных больных ММ. В группе талидомида ответ получен у 63 % больных, в контрольной группе — у 41 %.

Несколько позже завершились клинические исследования по применению бортезомиба + талидомид + липосомальный доксорубицин при рецидивах ММ. Полный ответ получен у 50 % больных [72].

К настоящему времени завершено 6 рандомизированных исследований II фазы, в Европе — 5, в Турции — 1, проведен их метаанализ [73]. В протоколы лечения были включены больные ММ, которые ранее не получали противоопухолевого лечения. Дизайн исследований был одинаковым во всех 6 протоколах: мелфалан + преднизолон + талидомид, а контрольная группа получала мелфалан + преднизолон. Исследование в Италии выявило, что талидомид значительно увеличивает БРВ, но на ОВ подобное лечение не отражалось. Результаты 2 исследований во Франции у больных ММ в возрасте 65–75 и старше 75 лет были более оптимистичными. В обеих группах наблюдалось увеличение показателей ОВ. Норвежские врачи не выявили каких-либо изменений как в БРВ, так и ОВ, хотя эффект лечения в первый год был очень обнадеживающим. В совместном исследовании Дании и Бельгии также не выявлено значительных изменений показателей ОВ. И наконец, исследование в Турции показало хороший эффект в первые 6 мес. терапии и небольшое улучшение показателей ОВ после лечения. Следует отметить, что все 6 клинических

исследований отличались как по времени лечения талидомидом, так и выбранной дозой препарата. В турецком и французском исследованиях талидомид использовался в течение 12 мес. В 4 других исследованиях талидомид назначался до развития рецидива.

В настоящее время стали известны некоторые аспекты механизма действия талидомида [74–76]. В экспериментах *in vitro* показано, что талидомид ингибирует пролиферацию свежевыделенных плазматических клеток и индуцирует апоптоз через активацию каспазы-8. Талидомид также блокирует активность фактора некроза опухолей α: снижается секреция IL-6 и экспрессия молекул адгезии ICAM и VCAM, что приводит к угнетению адгезии между стромой и ОК. Антиангиогенный эффект талидомида связывают с ингибированием сигнальных путей VEGF и bFGF в миеломных клетках. Следует отметить, что у больных, которые отвечают на лечение талидомидом, хотя и наблюдается снижение уровня циркулирующего в крови VEGF, ПМС меняется незначительно. На этом основании некоторые исследователи связывают положительный эффект талидомида не только с его антиангиогенным действием. Другое важное направление влияния талидомида — это иммуномодулирующий эффект. Препарат активирует естественные киллеры (NK-клетки), повышает Т- клеточный иммунный ответ.

Леналидомид, 4-глутаримидный аналог талидомида, также обладающий антиангиогенным и иммуномодулирующим свойствами, был одобрен в 2006 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Клинические исследования II фазы леналидомида при рефрактерном течении и рецидивах ММ проводились в группах леналидомид + дексаметазон и контрольной без леналидомида [77]. Завершено клиническое исследование II фазы по лечению больных с рефрактерной ММ [78]. Лечение проводилось по схеме леналидомид + дексаметазон + бортезомиб, контрольная группа получала дексаметазон. Бортезомиб, ингибитор протеасом, индуцирует апоптоз ЭК и ингибирует секрецию VEGF, IL-6 и Ang-1 стромальными клетками костного мозга [79].

Завершены клинические исследования II фазы высоких доз леналидомида (50 мг/сут) при ОМЛ у больных старше 60 лет, не получавших ранее лечения [80]. Леналидомид показал высокую активность и при лечении рефрактерных форм ХЛЛ, а также больных с рецидивами [81]. Проводилось клиническое исследование леналидомида по аналогичной схеме у больных ОЛЛ [82].

Леналидомид ингибирует миграцию ЭК и снижает экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе: VEGF, VEGFR2, bFGF и NF-κB [83]. Антиангиогенный эффект леналидомида коррелировал также с ингибированием PI3K. Кроме антиангиогенного эффекта препарат блокирует секрецию стромальными клетками костного мозга IL-6 — критического фактора роста В-клеток и плазмоцитов. Было показано также, что в злокачественных клетках крови леналидомид активирует каспазу-8 [84]. С другой стороны, непрямое действие леналидомида на индукцию апоптоза было продемонстрировано для клеток ММ [85]. Оно происходит через активацию каспазы-9 белком Smac, секретируемым митохондриями. Длительное применение леналидомида снижало экспрессию NF-κB, который, в свою очередь, блокирует действие ингибиторов апоптоза IAP и FLIP [86].

Дефектная иммунная система при опухолях кроветворной и лимфоидной тканей играет ключевую роль в выживании злокачественных плазматических клеток. Так, при ММ наблюдается снижение числа Т-клеток CD4+, появляется резистентность к цитотоксическому действию Т-клеток CD8+ и практически нет ответа NK/T- и NK-клеток. В экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что леналидомид повышает цитотоксическую активность Т-клеток CD8+, увеличивает пролиферацию NK-клеток [87]. Было также показано, что леналидомид снижает остеокластогенез. Из вышеизложенного следует, что леналидомид — препарат плейотропного действия. Противоопухолевый эффект его реализуется как через прямую индукцию апоптоза в злокачественных опухолевых клетках миелоидного и лимфоидного рядов, так и через непрямое действие на клетки микроокружения и модуляцию иммунного ответа.

Ингибиторы тирозинкиназ

Ингибиторы тирозинкиназ — это низкомолекулярные соединения, которые могут проходить через плазматическую мембрану и ингибировать не только рецепторные тирозинкиназы VEGFR и PDGF, но и нерецепторные, растворимые в цитозоле. Эти препараты принимают внутрь.

Ингибиторы тирозинкиназ разделяют на три подгруппы:

1) ингибитор связывается с активной конформацией киназы (сунитиниб);

2) ингибитор связывается с неактивной конформацией киназы (сорафениб);

3) ингибитор связывается с киназой ковалентно, в основном с цистеином (вандетаниб).

В табл. 2 приведены основные мишени ингибиторов тирозинкиназ.

Действие низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ наиболее подробно изучено у больных ММ [88]. В экспериментах *in vitro* **ваталаниб** ингибировал пролиферацию и миграцию миеломных клеток, **иматиниб** останавливал клеточный цикл. Аналогичный эффект *in vitro* в терапевтических дозах проявляли и другие используемые в клинике ингибиторы тирозинкиназ. Хотя больные хорошо переносили препарат, результаты II фазы клинических исследований оказались не столь оптимистичными [89]. Лечение больных с рефрактерной ММ препаратами **Su5416** и **вандетаниб** приводило к заметному снижению уровня VEGF в сыворотке, но на ОВ больных не отражалось [90]. **GW654652** снижал ПМС в костном мозге, но это не повлияло на показатели БРВ и ОВ [91]. Вы-

Таблица 2. Ингибиторы тирозинкиназ, используемые в клинической практике

Препарат	Мишень					
	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGF-β	c-kit	EGFR
Сорафениб	+	+	+	+		
Сунитиниб	+	+	+	+	+	
Иматиниб				+	+	
GW654652	+	+	+	+	+	
Su5416	+	+	+			
Ваталаниб	+	+	+	+	+	
Вандетаниб	+	+	+			
Дазатиниб				+	+	

сокую активность при множественной миеломе проявил **сорафениб** [92]. **Дазатиниб** повышал чувствительность миеломных клеток к действию мелфалана, бортезомиба, талидомида и преднизолона [93].

Имеются также публикации о клинических исследованиях низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ и при ОМЛ. Исторически первым ингибитором тирозинкиназ, использованным для лечения ОМЛ, был ваталаниб. Клинические исследования ваталаниба I фазы показали хорошую переносимость больными ОМЛ с минимальными побочными эффектами. Хотя лечение (750 мг ежедневно в течение месяца) и приводило к заметному снижению уровня VEGF в сыворотке, существенного снижения ПМС не отмечалось [94]. Клинические исследования остановлены из-за неэффективности препарата в монорежиме.

В небольшом исследовании, включавшем 8 больных ОМЛ, лечение сорафенибом вызвало противоопухолевый эффект у всех пациентов [95]. Продолжены исследования сорафениба в комбинации с цитарабином [96]. Исследование включало 197 больных ОМЛ старше 60 лет. На ОВ больных лечение не отразилось, противоопухолевый эффект был недостаточным.

В I фазе клинических исследований, включавших 15 больных с рефрактерной формой ОМЛ, сунитиниб в дозе 75 мг ежедневно снижал уровень VEGF и растворимый VEGFR3 в плазме, но клинического ответа не получено [97]. Исследование в режиме монотерапии было приостановлено.

Семаксаниб, ингибитор VEGFR1–3 и c-kit, в клиническом исследовании, включавшем 42 больных с рефрактерным ОМЛ, при дозе 145 мг/м^2 2 раза в неделю показал обнадеживающие результаты [98]. У 7 пациентов наблюдался частичный ответ на лечение, число бластных клеток в костном мозге и периферической крови снизилось на 50 %, уменьшился и уровень VEGF в крови. Полный ответ был у 1 пациента, однако через 8 нед. отмечено прогрессирование болезни.

Для лечения больных ОМЛ был использован и цедираниб, широко применяемый при глиобластоме и раке легкого. В исследовании участвовало 35 больных с рефрактерным ОМЛ. Цедираниб при максимальной переносимой дозе 30 мг/сут заметно снижал уровень циркулирующего в крови VEGF, наблюдалось также уменьшение ПМС в костном мозге, однако ответ на лечение отмечен только у 4 пациентов [99]. Предлагается продолжить исследование в комбинации с химиотерапией.

Завершились клинические исследования I фазы сорафениба для лечения рефрактерных ОЛЛ и больных с рецидивами. Пациенты переносили препарат хорошо, в режиме монотерапии наблюдалась ремиссия [100].

Подобный, хотя не всегда однозначный, ответ онкогематологических больных на лечение антиангиогенными препаратами частично может объясняться тем, что в васкуляризации костного мозга участвует несколько сигнальных путей. На некоторые вопросы ответа нет. Каким параметром ангиогенеза необходимо руководствоваться при назначении антиангиогенной терапии? В каких средах определять экспрессию ангиогенных маркеров: в костном мозге, сыворотке или моче? Большой объем работ выполнен по определению сывороточного уровня VEGF и bFGF как прогностических маркеров. Однако при ОМЛ критичной для индукции ангиогенеза считается экспрессия Ang-2. Другой проблемой остается отсутствие достаточных данных о показателях, по которым можно мониторировать течение болезни. Если исходить из факта, что ПМС — основной критерий васкуляризации костного мозга, то какой метод использовать для адекватного ответа: иммуногистохимическое окрашивание биоптатов, КТ или МРТ? Не вызывает сомнений тот факт, что кровоснабжение костного мозга возрастает при рефрактерности у больных ММ, лейкозами и лимфомами. Это предполагает необходимость дальнейшего изучения анти-VEGF-терапии у онкогематологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная терапия онкогематологических заболеваний направлена на ингибирование пролиферации или индукцию апоптоза в опухолевых клетках. В этой области достигнуты большие успехи, особенно при лечении вновь выявленных больных. Вместе с тем лечение больных с рефрактерным течением опухоли и при развитии рецидивов требует разработки новых методов терапии. В патогенезе опухолей кроветворной и лимфоидной тканей существенную роль играет взаимодействие опухолевых клеток с микроокружением. В этом сложном процессе вклад ангиогенных факторов стал оцениваться только в последние годы. Практически все опухолевые миелоидные и лимфоидные клетки секретируют VEGF и экспрессируют по крайней мере один из рецепторов VEGF. Экспрессия VEGF коррелирует с плохим прогнозом, короткой выживаемостью больных или резистентностью к лечению. Идея анти-VEGF-терапии в последнее десятилетие привлекает все большее число сторонников и представляется одним из самых оптимистических подходов к лечению онкогематологических заболеваний. К настоящему времени завершены клинические исследования I и II фаз антиангиогенных препаратов при различных опухолях кроветворной и лимфоидной тканей. О важности полученных результатов свидетельствует тот факт, что медиана выживаемости больных ММ увеличилась в 2,5 раза после начала использования леналидомида. Антиангиогенная терапия, однако, не всегда оказывается эффективной.

Одной из причин выживаемости опухолевых клеток может быть гетерогенность сосудов в костном мозге: формирование сосудов происходит на фоне неконтролируемой митогенной стимуляции и измененного внеклеточного матрикса. Это приводит к развитию кровеносных сосудов, имеющих нередко нарушенную эндотелиальную выстилку. Эндотелий может замещаться клетками микроокружения костного мозга, а иногда и вовсе отсутствовать. Образование микроваскулярной сети неэндотелиальными клетками получило название *васкулогенной мимикрии*. Недавно было показано, что в кровоснабжении костного мозга при ММ и ОМЛ участвуют васкулярные каналы, сформированные стромальными клетками, макрофагами или тучными клетками [101–103]. Васкулогенная мимикрия при ММ находится под контролем классических ангиогенных цитокинов VEGF и bFGF. При ОМЛ васкулогенная мимикрия не зависит ни от VEGF, ни от bFGF, но зависит от HGF [101], потому лечение таких больных бевацизумабом, моноклональными антителами к VEGF, оказывается неэффективным. И снова приходится возвращаться к индивидуализации лечения, необходимости владеть максимально полной информацией о васкуляризации костного мозга. Более 10 лет обсуждается тот факт,

что прогрессия практически всех онкогематологических заболеваний зависит от степени васкуляризации костного мозга, но до сих пор неизвестна природа сигнала ангиогенного перехода (angiogenic switch). Экспрессией каких ангиогенных маркеров необходимо руководствоваться при назначении антиангиогенной терапии при конкретной гематологической опухоли? Отсутствует также прогностический критерий оценки антиангиогенной терапии в процессе лечения. Бесспорно одно: анти-VEGF-терапия по-прежнему остается многообещающей и нередко практически единственным методом спасения при рецидивах и рефрактерном течении опухоли.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит И.А. Прудовского и А.В. Белявского за помощь в обсуждении концептуальных и клинических данных о роли ангиогенеза при онкогематологических заболеваниях.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Folkman J.* Fundamental concepts of the angiogenic process. Curr. Mol. Med. 2003; 3: 643–51.

2. *Bouck N., Stellmach V., Hsu S.C.* How tumors become angiogenic. Adv. Cancer Res. 1996; 69: 135–74.

3. *Eiken H.M., Adams R.M.* Dynamics of endothelial cell behaviour in sprouting angiogenesis. Curr. Opin. Cell Biol. 2010; 22(5): 617–25.

4. *Feige J.J.* Tumour angiogenesis: recent progress and remaining challenges. Bull. Cancer 2010; 97(11): 1305–10.

5. *Tischer E., Mitchell R., Hartman T. et al.* The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. J. Biol. Chem. 1991; 266(18): 11947–54.

6. *Shibuya M.* Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. J. Biochem. Mol. Biol. 2006; 39: 469–78.

7. *Hauser S., Weich H.A.* A heparin-binding form of placenta growth factor (PlGF-2) is expressed in human umbilical vein EC and in placenta. Growth Factors 1993; 9(4): 259–68.

8. *Straume O., Akslen L.A.* Importance of vascular phenotype by basic fibroblast growth factor, and influence of the angiogenic factors basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor-1 and Ephrin-A1/EphA2 on melanoma progression. Am. J. Pathol. 2002; 160: 1009–19.

9. *Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F. et al.* Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie-2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science (London) 1997; 277: 55–60.

10. *Sharma P.S., Sharma R., Tyagi T.* VEGF/VEGFR pathway inhibitors as anti-angiogenic agents: Present and Future. Curr. Cancer Drug Targets 2011; 11(5): 624–33.

11. *Fliedner T.M., Feinendegen L.E., Hopewell J.W. et al.* Chronic irradiation: tolerance and failure in complex biological system. Br. J. Radiol. 2002; Supp. 126: 21–6.

12. *Podar K., Andersen K.* Emerging therapies targeting tumor vasculature in multiple myeloma and other haematological malignancies. Curr. Cancer Drug Targets 2011; 11(9): 1005–24.

13. *Bradford G.B., Williams B., Rossi R. et al.* Quiescence, cycling and turnover in the hematopoietic stem cell compartment. Exp. Hematol. 1997; 25(5): 445–53.

14. *Cuiffo B.G., Karnoub A.E.* Mesenchimal stem cells in tumor development: emerging roles and concepts. Cell Adh. Migr. 2012; 6(3): 220–30.

15. *Schofield R.* The relationship between the spleen colony-forming cell and the hematopoietic stem cell: A hypothesis. Blood Cells 1978; 4(1–2): 7–25.

16. *Vila L., Thomas X., Campos L. et al.* Expression of VLA molecules on acute leukemia cells: relationship with disease characteristics. Exp. Hematol. 1995; 23: 514–8.

17. *Gong J.K.* Endosteal marrow: a rich source of hematopoietic stem cells. Science 1978; 199: 1443–5.

18. *Taichman R.S., Reil W.J., Emerson S.G.* Human osteoblasts support human hematopoietic progenitor stem cell in vitro bone marrow cultures. Blood 1996; 87: 518–24.

19. *Calvi L.M., Adams G.B., Weibrecht K.W. et al.* Osteoblast cells regulate the hematopoietic stem cell niche. Nature 2003; 425: 841–6.

20. *Zhang J., Niu C., Ye L. et al.* Identification of the hematopoietic stem cell niches and control of the niche size. Nature 2003; 425: 836–41.

21. *Yin T., Li L.* The stem cell niches in bone. J. Clin. Invest. 2006; 116(5): 1195–201.

22. *Doan P.L., Chute J.P.* The vascular niche: home for normal and malignant hematopoietic stem cells. Leukemia 2012; 26: 54–62.

23. *Raffi S., Shapiro F., Pettengell R. et al.* Human bone marrow microvascular endothelial cells support long-term proliferation and differentiation of myeloid and megakaryocytic progenitors. Blood 1995; 86: 3753–63.

24. *Davis T.A., Robinson D.N., Lee K.P. et al.* Porcine microvascular endothelial cells support the in vitro expansion of the human primitive hematopoietic bone marrow progenitor cells with a high replanting potential: requirement for cell-to-cell interaction and colony-stimulating factors. Blood 1995; 85: 1751–61.

25. *Chute J.P., Muramoto G.G., Fung J. et al.* Soluble factors elaborated by human brain endothelial cells induce the concomitant expansion of purified human BM CD34+CD38-cells and SCID-repopulating cells. Blood 2005; 105: 576–83.

26. *Kaplan R.N., Psaila B., Lyden C.* Niche-to-niche migration of bone marrow-derived cells. Trends Mol. Med. 2007; 13(2): 72–81.

27. *Gerber H.P., Ferrara N.* The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis. J. Mol. Med. (Berlin) 2003; 81: 20–31.

28. *Grandage V.L., Gale R.E., Linch D.C. et al.* PI3-kinase/Akt is constitutively active in primary acute myeloid leukaemia cells and regulates survival and chemoresistance via NF-kappaB, MAPK and p53 pathways. Leukemia 2005; 19: 586–94.

29. *Lewis T.S., Shapiro P.S., Ahn N.G.* Signal transduction through MAP kinase cascades. Adv. Cancer Res. 1998; 74: 49–139.

30. *Weber-Nordt R.M., Mertelsmann R., Finke J.* The JAK-STAT pathway: signal transduction involved in proliferation, differentiation and transformation. Leuk. Lymphoma 1998; 28: 459–67.

31. *Dias S., Hattori K., Zhu Z. et al.* Autocrine stimulation of VEGFR-2 activates human leukemic cell growth and migration. J. Clin. Invest. 2000; 106: 511–21.

32. *Glenjen N.I., Hatfield K., Bruserud O. et al.* Coculture of native human acute myelogenous leukemia blasts with fibroblasts and osteoblasts results in an increase of vascular endothelial growth factor levels. Eur. J. Haematol. 2005; 74: 24–34.

33. *Podar K., Anderson K.C.* The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. Blood 2005; 105: 1383–95.

34. *Paesler J., Gehrke I., Poll-Wolbeck S.J., Kreuzer K.A.* Targeting the vascular endothelial growth factor in hematologic malignancies. Eur. J. Hematol. 2012; 89: 373–84.

35. *Wegiel B., Ekberg J., Talasila K.M. et al.* The role of VEGF and a functional link between VEGF and p27Kip1 in acute myeloid leukemia. Leukemia 2009; 23: 251–61.

36. *Ramakrishnan V., Timm M., Haug J.L. et al.* Sorafenib, a dual Raf kinase/vascular endothelial growth factor receptor inhibitor has significant anti-myeloma activity and synergizes with common anti-myeloma drugs. Oncogene 2010; 29: 1190–202.

37. *Podar K., Catley L.P., Tai Y.T. et al.* GW654652, the paninhibitor of VEGF receptors, blocks the growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. Blood 2004; 103: 3474–9.

38. *Kovacs M.J., Reece D.E., Marcellus D. et al.* A phase II study of ZD6474 (Zactima, a selective inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase) in patients with relapsed multiple myeloma–NCIC CTG IND. Invest. New Drugs 2006; 24: 529–35.

39. *Karp J.E., Gojo I., Pili R. et al.* Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias: therapy with sequential 1-beta-darabinofuranosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. Clin. Cancer Res. 2004; 10: 3577–85.

40. *Barbarroja N., Torres L.A., Luque M.J. et al.* Additive effect of PTK787/ZK 222584, a potent inhibitor of VEGFR phosphorylation, with Idarubicin in the treatment of acute myeloid leukemia. Exp. Hematol. 2009; 37: 679–91.

41. *Smolich B.D., Yuen H.A., West K.A. et al.* The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c-kit) in a human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts. Blood 2001; 97: 1413–21.

42. *Paesler J., Gehrke I., Gandhirajan R.K. et al.* The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vatalanib and pazopanib potently induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells in vitro and in vivo. Clin. Cancer Res. 2010; 16: 3390–8.

43. *Huber S., Oelsner M., Decker T. et al.* Sorafenib induces cell death in chronic lymphocytic leukemia by translational downregulation of Mcl-1. Leukemia 2011; 25: 838–47.

44. *Shanafelt T., Zent C., Byrd J. et al.* Phase II trials of single agent anti-VEGF therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk. Lymphoma 2010; 51: 2222–9.

45. *Lee Y.K., Shanafelt T.D., Bone N.D. et al.* VEGF receptors on chronic lymphocytic leukemia (CLL) B cells interact with STAT 1 and 3: implication for apoptosis resistance. Leukemia 2005; 19: 513–23.

46. *Li F.F., Zheng G.H., Xu Y.H. et al.* Effect of siRNA targeting VEGF on cell apoptosis and the expression of surviving in K562 cells. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2009; 30: 825–8.

47. *Reiners K.S., Gossmann A., von Strandmann E.P. et al*. Effects of the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab in a preclinical model and in patients with refractory and multiple relapsed Hodgkin lymphoma. J. Immunother. 2009; 32: 508–12.
48. *Moehler T.M., Ho A.D., Goldschmidt H. et al*. Angiogenesis in hematologic malignancies. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003; 45: 227–44.
49. *Aguayo A., Kantarjian H., Manshouri T. et al*. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. Blood 2000; 96: 2240–5.
50. *Flater J.L., Kay M.E., Goolsby C.L. et al*. Dysregulated angiogenesis in B-chronic lymphocytic leukemia: morphologic, immunohistochemical and cytometric evidence. Diagn. Pathol. 2008; 3: 1–16.
51. *Lee C.Y., Tien H.F., Hu C.Y. et al*. Marrow angiogenesis-associated factors as prognosric biomarkers in patients with acute myelogenous leukemia. Br. J. Cancer 2007; 97(7): 877–82.
52. *Lin N.I., Lin D.T., Chang C.J. et al*. Marrow matrix metalloptoteinases (MMPs) and tissue inhibitor of MMP in acute leukemia: potential role of MMP-9 as surrogate marker to monitor leukemic status in patients with acute myelogenous leukemia. Br. J. Leuk. 2002; 117: 835–41.
53. *Hattori K., Heissig B., Wu Y. et al*. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat. Med. 2002; 8: 841–9.
54. *Fragoso R., Pereira T., Wu Y. et al*. VEGFR-1 (FLT-1) activation modulates acute lymphoblastic leukemia localization and survival within the bone marrow, determining the onset of extramedullary disease. Blood 2006; 107: 1608–16.
55. *Van de Veire S., Stalmans I., Heindryckx F. et al*. Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PlGF inhibition in cancer and eye disease. Cell 2010; 141: 178–90.
56. *Schmidt T., Kharabi Masouleh B., Loges S. et al*. Loss or inhibition of stromal-derived PlGF prolongs survival of mice with imatinib-resistant Bcr-Abl1+ leukemia. Cancer Cell 2011; 19(6): 740–53.
57. *Yetgin S., Yenicesu I., Cetin M. et al*. Clinical importance of serum vascular endothelial and basic fibroblast growth factors in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk. Lymphoma 2001; 42(1–2): 83–8.
58. *De Raeve H., Van Mark E., Van Camp B. et al*. Angiogenesis and the role of bone marrow endothelial cells in hematologic malignancies. Histol. Histopathol. 2004; 19: 935–50.
59. *Arai H., Hirao A., Suda T*. Regulation of hematopoietic stem cells by the niche. Trends Cardiovasc. Med. 2005; 15: 75–9.
60. *Rabitsch W., Sperr W.R., Lechner K. et al*. Bone marrow microvessel density and its prognostic significance in AML. Leuk. Lymphoma 2004; 45(7): 1369–73.
61. *Pule M.A., Gulmann C., Derris D. et al*. Increased angiogenesis in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia has no prognostic significance. Br. J. Haematol. 2002; 118(4): 991–8.
62. *Kasparova P., Smolei L*. Angiogenesis in the bone marrow of patients with chronic lymphocytic leukemia. Cesk. Patol. 2007; 43(2): 50–8.
63. *Zhelvazkova A.G., Tochev A.B., Kolova P. et al*. Prognostic significance of hepatocyte growth factor and microvessel bone marrow density in patients with chronic myeloid leukemia. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008; 68(6): 492–500.
64. *Zhao S., Zhang Q.Y., Ma W.J. et al*. Analysis of 31 cases of primary breast lymphoma: the effect of nodal involvement and microvascular density. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11(1): 33–7.
65. *De Raeve H., Van Marck E., Van Camp B. et al*. Angiogenesis and the role of bone marrow endothelial cells in haematological malignancies. Histol. Histopathol. 2004; 19(3): 935–50.
66. *Kvasnicka H.M., Thiele J*. Bone marrow angiogenesis: methods of quantification and changes evolving in chronic myeloproliferative disorders. Histol. Histopathol. 2004; 19(4): 1245–60.
67. *Shih T.T., Hou H.A., Liu C.Y. et al*. Bone marrow angiogenesis magnetic resonance imaging in patients with acute myeloid leukemia: peak enhancement ratio is an independent predictor for overall survival. Blood 2009; 113(14): 3161–7.
68. *Chen B.-B., Hsu C.-Y., Yu C.-W. et al*. Dynamic contrast-enhanced MR imaging measurement of vertebral bone marrow perfusion may be indicator of outcome of acute leukemia patients in remission. Radiology 2011; 258(3): 821–31.
69. *Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al*. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1999; 341(21): 1565–71.
70. *Rehman W., Arfons L.M., Lazarus H.M*. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. Ther. Adv. Hematol. 2011; 2(5): 291–308.
71. *Maiolino A., Hungria V.T., Garnica M. et al*. Multiple Myeloma Study Group (BMMSG/GEMOH). Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. Am. J. Hematol. 2012; 87(10): 948–52.
72. *Sher T., Ailawadhi S., Miller K.C. et al*. A steroid-independent regimen of bortezomib, liposomal doxorubicin and thalidomide demonstrate high response rates in newly diagnosed multiple myeloma patients. Br. J. Haematol. 2011; 154(1): 104–10.
73. *Fayers P.M., Palumbo A., Hulin C. et al*. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patients from 6 randomized clinical trials. Blood 2011; 118: 1239–47.
74. *Kotla V., Goel S., Nischal S. et al*. Mechanism of action of thalidomide in hematological malignancies. J. Hematol. Oncol. 2009; 2: 36–46.
75. *Li S., Gill N., Lentzsch S*. Recent advances of IMiDs in cancer therapy. Curr. Opin. Oncol. 2010; 22(6): 579–85.
76. *Shortt J., Hsu A.K., Johnstone R.W*. Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy. Oncogene 2013; 32(1): 1–18.
77. *Wang M., Dimopoulos M.A., Chen C. et al*. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood 2008; 112(12): 4445–51.
78. *Dimopoulos M.A., Kastritis E., Christoulas D. et al*. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenic abnormalities and of previous therapies. Leukemia 2010; 24 (10): 1769–78.
79. *Williams S., Pettaway C., Song R. et al*. Differential effects of the proteasome inhibitor bortezomib on apoptosis and angiogenesis in human prostate tumor xenografts. Mol. Cancer Ther. 2003; 2(9): 835–43.
80. *Chen Y., Borthakur G*. Lenalidomide as a novel treatment of acute myeloid leukemia. Exp. Opin. Invest. Drugs 2013; 22(3): 389–97.
81. *Wiernik P.H*. Lenalidomide in lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. Exp. Opin. Pharmacother. 2013; 14(4): 475–88.
82. *Blum W., Klisovic R.B., Becker H. et al*. Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4919–25.
83. *Tageja N*. Lenalidomide — current understanding of mechanistic properties. Anticancer Agents Med. Chem. 2011; 11(3): 315–26.
84. *Davies F., Baz R*. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings. Blood Rev. 2010; Suppl. 1: S13–9.
85. *San-Miguel J.F*. Long-term disease control in multiple myeloma: the impact of the dual mechanism of action of lenalidomide. Introduction and overview. Blood Rev. 2010; Suppl. 1: S1–3.
86. *Li Z.W., Chen H., Campbell R.A. et al*. NF-kappaB in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma. Curr. Opin. Hematol. 2008; 15(4): 391–9.
87. *Bartlett J.B., Tozer A., Stirling D. et al*. Recent clinical studies of the immunomodulatory drug (IMiD) lenalidomide. Br. J. Cancer 2005; 93(6): 613–9.
88. *Ribatti D., Mangialaedi G., Vacca A*. Antiangiogenic therapeutic approaches in multiple myeloma. Curr. Cancer Drug Targets 2012; 12: 768–75.
89. *Lin B., Podar K., Gupta D. et al*. The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 inhibits growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. Cancer Res. 2002; 62(17): 5019–26.
90. *Zangari M., Anaissie E., Stopeck A. et al*. Phase II study of SU5416, a small molecule vascular endothelial growth factor tyrosine kinase receptor inhibitor, in patients with refractory multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2004; 10(1 Pt. 1): 88–9.
91. *Podar K., Catley L.P., Tai Y.T. et al*. GW654652, the pan-inhibitor of VEGF receptors, blocks the growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. Blood 2004; 103 (9): 3474–9.
92. *Ramakrishnan V., Timm M., Haug J.L. et al*. Sorafenib, a dual Raf kinase/vascular endothelial growth factor receptor inhibitor has significant anti-myeloma activity and synergizes with common anti-myeloma drugs. Oncogene 2010; 29(8): 1190–202.
93. *Breccia M., Salaroli A., Molica M. et al*. Systematic review of dasatinib in chronic myeloid leukemia. Oncol. Targets Ther. 2013; 6: 257–65.
94. *Wiernik P.H*. FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2010; 8(6): 429–36.
95. *Roboz G.J., Giles F.J., List A.F. et al*. Phase 1 study of PTK787/ZK 222584, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Leukemia 2006; 20(6): 952–7.
96. *Macdonald D.A., Assouline S.E., Brandwein J. et al*. A phase I/II study of sorafenib in combination with low dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: trial IND.186. Leuk. Lymphoma 2013; 54(4): 760–6.
97. *Nishioka C., Ikezoe T., Yang J. et al*. Sunitinib, an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor, induces monocytic differentiation of acute myelogenous leukemia cells that is enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). Leukemia 2009; 23(11): 2171–3.
98. *Stopeck A., Sheldon M., Vanedian M. et al*. Results of a Phase I Dose-escalating Study of the Antiangiogenic Agent, SU5416, in Patients with Advanced Malignancies. Clin. Cancer Res. 2002; 8: 2798–3011.
99. *Fiedler W., Mesters R., Heuser M. et al*. An open-label, Phase I study of cediranib (RECENTIN) in patients with acute myeloid leukemia. Leuk. Res. 2010; 34(2): 196–202.
100. *Thomas X*. Acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome: treatment with kinase inhibitors. Bull. Cancer 2007; 94(10): 871–80.
101. *Mirshahi P., Raffi A., Vincent I. et al*. Vasculogenic mimicry of acute leukemic bone marrow stromal cells. Leukemia 2009; 23: 1039–48.
102. *Scavelli C., Nico B., Cirulli T. et al*. Vasculogenic mimicry by bone marrow macrophages in patients with multiple myeloma. Oncogene 2008; 27(5): 663–74.
103. *Nico B., Margieri D., Crivellato E. et al*. Mast cells contribute to vasculogenic mimicry in multiple myeloma. Stem Cell Dev. 2008; 17(1): 19–22.