

Origen, morfología y significancia clínica de microvesículas de tumor en cáncer gástrico

Issues of origin, morphology and clinical significance of tumor microvessels in gastric cancer

Marina Alekseevna Senchukova 

Acceso Abierto

Correspondencia:

masenchukova@yandex.com
Department of Oncology, Orenburg
State Medical University, Orenburg
460021, Russia

Sometido: 15-12-2021

Aceptado para publicación:
16-05-2022

Publicado en línea: 01-07-2022

Palabras clave:

Angiogenesis; cáncer gástrico; endotelial vascular; factor de crecimiento; hipoxia; microvasos tumorales; pronóstico.

Key words:

Angiogenesis; gastric cancer; growth factor; hypoxia; prognosis; tumor microvessels; vascular endothelial.

Citación:

Senchukova MA. Origen, morfología y significancia clínica de microvesículas de tumor en cáncer gástrico. *Magna Scientia UCEVA* 2022; 2:1 9-29.
<https://doi.org/10.54502/msuceva.v2n1a2>

Resumen

El cáncer gástrico (CG) continúa siendo un grave problema oncológico, ocupando el tercer lugar en la estructura de mortalidad por neoplasias malignas. Mejorar los resultados del tratamiento para esta patología, depende en gran medida, de la comprensión de la patogenia y de las características biológicas del CG; incluida la identificación y caracterización de los biomarcadores de diagnóstico, pronóstico, predicción y biomarcadores terapéuticos. Se conoce que la principal causa de muerte por neoplasias malignas y CG, en particular, es la metástasis tumoral. Dado que la angiogénesis es un proceso crítico para el crecimiento tumoral y la metástasis, ahora se considera un marcador importante del pronóstico de la enfermedad y la sensibilidad a la terapia contra el cáncer. En la revisión presentada, se consideran los conceptos modernos de los mecanismos de formación de vasos tumorales y las peculiaridades de su morfología; se resumen datos sobre numerosos factores que influyen en la formación de microvasos tumorales y su papel en la progresión de GC; y se destacan varios enfoques para la clasificación de los vasos tumorales, así como los métodos para evaluar la actividad de la angiogénesis en un tumor. Aquí, también se discuten los resultados de los estudios sobre el significado pronóstico y predictivo de los microvasos tumorales en GC, y se propone para su consideración, una nueva clasificación de microvasos tumorales en GC, basada en su morfología y significado clínico.

Abstract

Gastric cancer (GC) remains a serious oncological problem, ranking third in the structure of mortality from malignant neoplasms. Improving treatment outcomes for this pathology largely depends on understanding the pathogenesis and biological characteristics of GC, including the identification and characterization of diagnostic, prognostic, predictive, and therapeutic biomarkers. It is known that the main cause of death from malignant neoplasms and GC, in particular, is tumor metastasis. Given that angiogenesis is a critical process for tumor growth and metastasis, it is now considered an important marker of disease prognosis and sensitivity to anticancer therapy. In the presented review, modern concepts of the mechanisms of tumor vessel formation and the peculiarities of their morphology are considered; data on numerous factors influencing the formation of tumor microvessels and their role in GC progression are summarized; and various approaches to the classification of tumor vessels, as well as the methods for assessing angiogenesis activity in a tumor, are highlighted. Here, results from studies on the prognostic and predictive significance of tumor microvessels in GC are also discussed, and a new classification of tumor microvessels in GC, based on their morphology and clinical significance, is proposed for consideration.



Introducción

El cáncer gástrico (CG) continúa siendo un grave problema oncológico, ocupando el tercer lugar en la estructura de mortalidad por neoplasias malignas. La enfermedad es biológicamente heterogénea y los mecanismos oncogénicos siguen siendo poco conocidos [1-3]. En este sentido, es importante un conocimiento profundo de la patogenia y las características biológicas del CG, incluida la identificación y caracterización de biomarcadores diagnósticos, pronósticos, predictivos y terapéuticos, para mejorar los resultados del tratamiento.

La angiogénesis es un proceso crítico para el crecimiento tumoral y la metástasis, incluso en CG. Actualmente, su evaluación se considera un marcador importante del pronóstico de la enfermedad y de la sensibilidad a la terapia contra el cáncer [4-9]. El estudio de la angiogénesis es de fundamental importancia, no solo para predecir el desenlace de la enfermedad, sino también para determinar la sensibilidad del tumor a la terapia sistémica, como la quimioterapia, la terapia dirigida y la terapia antiangiogénica. En este caso, no solo es de gran importancia una evaluación cuantitativa de la angiogénesis, sino también una evaluación de la adecuación funcional de los vasos, en vista del hecho de que los vasos son las vías para el suministro de fármacos anticancerosos a las células tumorales. En conexión con lo anterior, esta revisión discutirá conceptos modernos de los mecanismos de formación de vasos tumorales y las peculiaridades de su morfología, varios enfoques para la clasificación de vasos tumorales y métodos para evaluar la actividad de angiogénesis en tumores, y los resultados de estudios sobre la importancia pronóstica y predictiva de microvasos tumorales en CG. Además, se propone considerar una nueva clasificación de microvasos tumorales en CG, basada en su morfología y significado clínico.

Factores de activación de la angiogénesis tumoral

Factor de crecimiento vascular endotelial

La formación de nuevos vasos está asociada con la activación de varios factores, y entre ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), que es expresado por las células tumorales, las células inmunitarias, los fibroblastos asociados a tumores y las células endoteliales (CE), las cuales juegan un papel

importante. Existen cinco subtipos de proteínas de la familia FCEV, a saber: *i*) FCEV-A; *ii*) FCEV-B; *iii*) FCEV-C; *iv*) FCEV-D y *v*) factor de crecimiento placentario, entre los cuales, la FCEV-A, se considera una proteína clave, responsable además de la proliferación, supervivencia y movilización del progenitor endotelial; células que provienen de la médula ósea y se trasladan hasta la circulación periférica, esta proteína también es responsable de la permeabilidad incrementada de los vasos tumorales, lo cual es importante para la formación del estroma tumoral [10-12]. La FCEV-A afecta el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y la supervivencia de vasos sanguíneos inmaduros [13], mientras que las proteínas FCEV-C y FCEV-D, estimulan la formación, proliferación y germinación de las CE linfáticas [14]. Se cree que las CE de los vasos linfáticos existentes, las células de la médula ósea, los progenitores mieloides y, finalmente, los macrófagos diferenciados, pueden participar en la formación de vasos linfáticos tumorales [15,16].

La señalización de la proteína FCEV, está mediada a través de los receptores de la tirosina quinasa de membrana (FCEV-1, -2 y -3) ubicados en las células tumorales y las CE [11,17,18], lo que lleva a la activación del transductor de señales y al activador de la transcripción 3 (STAT3), fosfoinositida 3-quinasa, quinasa regulada por señal extracelular (ERK)/proteína quinasa B (AKT) y otras vías de señalización [8,11,18,19]. Un incremento en la expresión de la FCEV, atrae monocitos y macrófagos al estroma tumoral, lo que promueve la activación de metaloproteinasas de matriz (MPM) y las moléculas de adhesión celular [20-23] para funcionar en la degradación de la matriz extracelular e iniciar los procesos de invasión, metástasis y angiogénesis [24-26]. A lo largo del borde invasivo del tumor, proceden los procesos activos de formación y lisis de los componentes de la matriz extracelular, lo que conduce a la formación de canales que facilitan la formación de vasos sanguíneos, la invasión y metástasis de las células tumorales [27].

Hipoxia

El estimulante más poderoso de la angiogénesis tumoral es la hipoxia, el cual se experimenta constantemente en las células de los neoplasmas en crecimiento en condiciones de suministro sanguíneo insuficiente. Uno de los factores de transcripción clave responsables de la regulación de la expresión génica durante la hipoxia y la isquemia, es el factor inducible por hipoxia-1 alfa (HIF-1 α). La expresión de HIF-1 α , está regulada por la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B)/HIF-1 α /FCEV [28]. Así, HIF-1 α es el principal regulador de la transcripción en la respuesta adaptativa a

la hipoxia, participando directamente en la activación de los mecanismos de angiogénesis, invasión y metástasis de las neoplasias malignas, incluido el CG [29].

Se ha establecido que la hipoxia, puede estimular a las células a secretar más exosomas y vesículas extracelulares [30,31], que contienen citocinas proangiogénicas [30]. Las vesículas extracelulares que se originan a partir de células cancerosas, en condiciones hipóxicas, transportan directamente la FCEV o activan la vía de la FCEV en las CE, lo que conduce a la angiogénesis tumoral [31].

Las tecnologías modernas de secuenciación de ARN (seqARN), han hecho posible crear una anotación completa de microARN (miARN), las cuales se expresan en las CE humanas cultivadas bidimensionalmente en condiciones normales [32] o hipóxicas [33]. Se ha demostrado que miR-130a, es un mediador de la respuesta hipóxica en células formadoras de colonias endoteliales primarias humanas. En condiciones de hipoxia de O₂ al 1%, se observó un aumento en la expresión y actividad biológica de miR-130a en CE, lo que condujo a la activación de la FCEV2 y STAT3, además de la acumulación de HIF-1 α . Como resultado, se evidenció un aumento en el potencial clonogénico, la capacidad proliferativa, migratoria y la supervivencia de las CE, así como su capacidad de migración bidimensional y la tubulogénesis. La tubulogénesis de las CE, también se ve facilitada por la expresión de miR-210 asociada con la hipoxia [34]. Curiosamente, en condiciones de normoxia, la sobreexpresión de miR-130a no provoca tales efectos [35].

Es importante señalar que la HIF-1 α puede regular directamente la expresión de muchas moléculas asociadas con el mimetismo vasculogénico (MV), así como la FCEV, que es la proteína relacionada con el giro, MMP2 y otras [36]. El microambiente hipóxico, promueve la MV al mejorar la diferenciación de las células madre cancerosas, activar la transición epitelial-endotelial (TEE) y remodelar la matriz extracelular [36,37]. Además de la FCVE y la HIF-1 α , se conocen muchos otros factores proangiogénicos. Estos incluyen el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos principal, el factor de crecimiento de plaquetas, la interleucina-1b (IL-1b) y el factor de crecimiento de hepatocitos (FCHP), entre otros. La tabla 1 resume el papel de los factores más estudiados asociados con la activación de la angiogénesis [38-67].

El papel de los exosomas y los microARN en la regulación de la angiogénesis

Al evaluar el papel de diversos factores en la activación de la angiogénesis, es importante comprender que los exosomas son los principales mediadores de la interacción cruzada de las células tumorales con CE, células inmunitarias, fibroblastos y otras células del estroma. Los exosomas a su vez, están involucrados en el transporte de numerosas biomoléculas proangiogénicas, como FCEV, MMP, microARN y ARN largos no codificantes, entre otros. Además, los exosomas promueven la angiogénesis al suprimir la expresión del factor inhibidor FIH-1 [68].

Actualmente, se han identificado miRNAs que activan y suprimen la expresión de genes responsables de la angiogénesis. La activación de la angiogénesis durante la hipoxia, se asocia con la regulación positiva de miR-26, miR-130a, miR-130b, miR-126 y miR-210 [69]. MiR-135b, administrado por exosomas de tumores de estómago a CE, suprime la expresión de la proteína forkhead box O1 y promueve la angiogénesis en CG [70]. El marcador exosomal miR-155, obtenido a partir de células CG, promueve la expresión del FCEV y la formación tubular de CE. En cultivos de células endoteliales de vena umbilical humana, la miR-155 aumenta la proliferación celular, la migración y la formación de anillos [71]. Un ARN no codificante largo oncogénico tipo MALAT1, regula la expresión de VE-cadherina, β -catenina, MMP 2 y 9, MT1-MMP, p-ERK, p-cinasa de adhesión focal (FAK) y p-paxilina, los cuales han sido reconocidos como marcadores clásicos de VM y angiogénesis [72]. El ARNm de IL-1 α mejora el potencial metastásico de CG al activar las vías de señalización de IL-1 α /FCEV [73].

El número de miARN asociados con la supresión de la angiogénesis, suele estar reducido en pacientes con CG [74,75]. Por ejemplo, se ha demostrado que el marcador miR-590 inhibe la migración, la invasión y la proliferación de células CG *in vivo* e *in vitro* al dirigirse hacia FCEVR1/2 [75]. Asimismo, la sobreexpresión de miR-1 en células CG, inhibe la proliferación, migración y formación tubular de CE al suprimir la expresión de FCEV-A y endotelina 1 [76].

Tabla 1 Factores asociados con la activación de la angiogénesis tumoral

| Factor | Rutas de señalización | Efectos | Referencia |
|--|--|--|------------|
| FCE y FCER | p38 PCAM, FIH-1 α , FCEV FCER PI3K/PKA/mTOR Notch y PCAM | Angiogénesis mejorada, expresión incrementada de la FCEV y MMP-1 | [38] |
| | | Activación de la TEM | [39] |
| | | Activación de la TEM | [40] |
| | | Proliferación mejorada de las CEs, crecimiento vascular y desarrollo, aumento en la permeabilidad vascular, inhibición de apoptosis | [41] |
| FCPI | FCEV/FCEVR | Aumento en el nivel de expresión en pacientes CG con metástasis peritoneal | [42] |
| | | El alto nivel de FCPI en el plasma está asociado con la proliferación mejorada de las CEs y un detrimento en la supervivencia de pacientes CG | [4] |
| Angs (Ang-1, -2, -3, -4) | Ang/Tie | La formación de vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes, maduración de los vasos sanguíneos, migración, adhesión y supervivencia de las CE | [43] |
| | | Nivel de plasma Ang-2 correlacionado con metástasis de hígado en pacientes con CG | [44] |
| | | Alto nivel de angiopoiteína tipo proteína 2 en suero asociado con un alto riesgo de recurrencia prematura de CG | [45] |
| | | En el CG de tipo intestinal, se correlacionó una mayor DMV con la sobreexpresión, intensidad y proporción de FCDP- β , pero no de FCEV-A. | [46] |
| FCDP- β ; FCDP -D; FCDP -BB y otros | TSAT3, PKA, ERK1/2, mTOR y GSK-3 β TSAT3, PKA, ERK1/2, mTOR y GSK-3 β | El FCDP- β juega un papel más importante en la angiogénesis en carcinomas gástricos tipo intestinal que la FCEV-A | [47] |
| | | El FCDP -D promueve la migración, proliferación, adhesión y formación tubular de células endoteliales progenitoras | [48] |
| | | El FCDP- β podría activar la expresión de la FCEV-A | [48] |
| | | Un alto nivel de la expresión génica del FCDP- β en el tumor, está asociado con un detrimento en la tasa de supervivencia de 5 años por lo general en pacientes CG | [49] |
| FCFs y FCFR | PKA y Notch Snail WNT y Twist1 | Aumento en la expresión de la FCEV | [50] |
| | | El efecto del FCF-1 sobre el cultivo de las CEs está asociado con una sobreexpresión de Snail, una expresión incrementada de CD31, CD34 y FVW, además de una formación tubular | [51] |
| | | Activación de la TEM | [52] |
| | | El nivel de FCF en suero, se relacionó con la DMV, el tamaño del tumor, grado de infiltración, estadificación TNM, ganglio linfático, metástasis y metástasis a distancia | [53] |
| Triptasa | PKA y ERK, PAR-2 y PCAM | Los altos niveles de expresión de FCF2 en el tumor, están asociados con el estadio avanzado TNM y una disminución de la supervivencia de pacientes con CG | [54] |
| | | La densidad de mastocitos positivos en la triptasa, está asociada con la DMV en pacientes con CG | [55-57] |
| IL-8 | Src/Vav2/Rac1/PKA1 | Inducción de la expresión de la FCEV-A, FCEVR-1 y FCEVR-2; estimulación de la proliferación, supervivencia y migración de CE, activación de la producción de MMP | [58] |
| | | Estimulación de migración de las CEs | [59] |
| HER2 | | La expresión de HERS2 (2+ y 3+) en tumores gástricos, está asociada con un incremento en la DMV | [60] |

PKA: Proteína cinasa B; **Ang:** Angiopoietina; **CEs:** Células endoteliales; **FCE:** Factor de crecimiento epidermal; **FCER:** Factor de crecimiento epidermal receptor; **TEM:** Transición epitelial endotelial; **SECR:** Señal extracelular de cinasa regulada; **FCF:** Factor de crecimiento de fibroblastos; **FCRF:** Factor de crecimiento receptor de fibroblastos; **CG:** Cáncer gástrico; **FCEHR2:** Factor de crecimiento epidermal humano receptor2; **FIH:** Factor inducible de hipoxia; **CEVUH:** Células endoteliales de la vena umbilical humana; **FCTI2:** Factor de crecimiento tipo insulina2; **FCTIR1:** Factor de crecimiento tipo insulina receptor1; **IL-8:** Interleucina-8; **AITGX:** Alfa integrina x; **PCAM:** Proteína cinasa activada por mitógeno; **UCM:** Uniportador de calcio mitocondrial; **MMP:** Matriz metaloproteinasas; **DMV:** Densidad de microvasos; **RPA:** Receptor de proteasa activado; **PI3K:** Fosfoinositido 3-cinasa; **FCP:** Factor de crecimiento placentar; **FCDP:** Factores de crecimiento derivados de plaquetas; **TSAT3:** Transductor de señales y activador de transcripción 3; **FCEV:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **FVW:** Factor Von Willebrand.

Tabla 1 Continuación

| Factor | Rutas de señalización | Efectos | Referencia |
|----------------------------|------------------------------|---|------------|
| HER2 | | La expresión de HER2 en un tumor, se asocia con un aumento en la DMV y una disminución en la tasa de supervivencia de pacientes con CG | [61] |
| ITGAX | PI3k/PKA | La sobreexpresión de ITGAX en HUVEC, está asociada con una inducción de la expresión de VEGF-A y VEGFR-2, además de la proliferación HUVEC mejorada, la migración y formación tubular, así como también la promoción de la angiogénesis y el crecimiento de tumores de ovario | [62] |
| FCTI2 y FCTIR1 UCM | | Mejora el brote de angiogénesis y afecta el fenotipo de la punta de la célula | [63] |
| | | El UCM se relacionó con la activación de los mecanismos TEM y con la expresión de FIH-1 α y FCEV. El alto nivel de expresión de UCM en el tumor, estuvo asociado con el estadio avanzado de la TEM y la disminución en la supervivencia de pacientes con CG | [64] |
| <i>Helicobacter pylori</i> | Wnt/beta-catenina | Los niveles de FCEV y DMV fueron significativamente más altos en tejidos positivos de <i>H. pylori</i> | [65] |
| Virus Epstein-Barr | PI3K/PKA/mTOR/FIH-1 α | La EBV está asociada con la formación del mimetismo vasculogénico | [66-67] |

PKA: Proteína cinasa B; **Ang:** Angiopietina; **CEs:** Células endoteliales; **FCE:** Factor de crecimiento epidermal; **FCER:** Factor de crecimiento epidermal receptor; **TEM:** Transición epitelial endotelial; **SECR:** Señal extracelular de cinasa regulada; **FCF:** Factor de crecimiento de fibroblastos; **FCRF:** Factor de crecimiento receptor de fibroblastos; **CG:** Cáncer gástrico; **FCEHR2:** Factor de crecimiento epidermal humano receptor2; **FIH:** Factor inducible de hipoxia; **CEVUH:** Células endoteliales de la vena umbilical humana; **FCTI2:** Factor de crecimiento tipo insulina2; **FCTIR1:** Factor de crecimiento tipo insulina receptor1; **IL-8:** Interleucina-8; **AITGX:** Alfa integrina x; **PCAM:** Proteína cinasa activada por mitógeno; **UCM:** Uniportador de calcio mitocondrial; **MMP:** Matriz metaloproteinasas; **DMV:** Densidad de microvasos; **RPA:** Receptor de proteasa activado; **PI3K:** Fosfoinositido 3-cinasa; **FCP:** Factor de crecimiento placentar; **FCDP:** Factores de crecimiento derivados de plaquetas; **TSAT3:** Transductor de señales y activador de transcripción 3; **FCEV:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **FVW:** Factor Von Willebrand.

Rutas clave de señalización proangiogénica

Se ha establecido que las vías proangiogénicas y prooncogénicas están vinculadas entre sí. En este contexto, la activación de estas vías de señalización conduce a una cascada de eventos interrelacionados: proliferación y migración de tumores y CE; antiapoptosis; TEM; invasión y metástasis tumoral [8].

Las vías de señalización proangiogénicas y prooncogénicas más estudiadas son TSAT3 y NF- κ B. La vía de señalización de TSAT3, induce la angiogénesis, al activar la expresión de FCEV [77]. La activación de las vías de señalización, puede estar mediada no solo por la hipoxia sino también, por la expresión de las citocinas IL-17A e IL-6. Por ejemplo, la activación del factor de transcripción TSAT3 por IL-17a, promueve un aumento en la expresión de FCEV y densidad de microvasos (DMV), además estuvo asociada con un deterioro en el pronóstico de CG [78]. La IL-6 *in vitro*, aumentó los niveles de las proteínas JKA, TSAT3, p-TSAT3 y FCEV-C en células CG, promueven el crecimiento, la invasión y la linfangiogénesis en CG [79].

Los macrófagos tratados con lipopolisacáridos, inducen la producción de factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-6, IL-1 β e IL-8 y promueven la activación de las vías de señalización NF- κ B y TSAT3 [80].

Estos datos son de especial interés ya que pueden contribuir a comprender los mecanismos de activación de la angiogénesis y los factores de progresión del CG en pacientes con infecciones por *Helicobacter pylori* y virus de Epstein-Barr [65-67]. La inhibición de TSAT3, disminuye la expresión de FCEV [81]. Al mismo tiempo, cabe señalar que en una serie de estudios, no se presentaron correlaciones entre la activación de TSAT3 y los niveles de expresión de FCEV, FIH-1 α , β -catenina y DMV [82]. NF- κ B pertenece a un grupo de factores de transcripción que forman homo y heterodímeros y además, aumentan o suprimen la expresión de muchos genes [83]. La activación de NF- κ B ocurre en respuesta a varios estímulos, incluidos factores de crecimiento, citocinas, hormonas y compuestos microbianos y químicos, y conduce a la síntesis de factores proangiogénicos, como IL-1, IL-8, TNF, IL-6, VEGF, MMP-2 y MMP-9 [31]. Las vías de señalización asociadas con la activación de la angiogénesis, la invasión, la TEM y la metástasis, también incluyen ITGB1/FAK [84], Wnt/ β -catenina [85], NF- κ B-MMP-9/VEGF [86], ERK/PKA [11], y otras vías. La eliminación de estas vías conduce a una disminución de la angiogénesis y la metástasis.

Mecanismos de formación de vasos tumorales

Cabe señalar que el origen de los vasos tumorales es un factor importante que afecta su morfología, la participación en progresión tumoral y sensibilidad del tumor a la terapia antiangiogénica. Actualmente, se han descrito varios métodos de formación de angiogénesis, pudiendo observarse simultáneamente diferentes tipos de vascularización patológica en el estroma tumoral [87-89]. La angiogénesis por brotación es el crecimiento de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes. Este tipo de angiogénesis es característico de todas las neoplasias malignas, y su evaluación rutinaria se realiza determinando la expresión de FCEV y DMV en el tumor y tejidos adyacentes [57,90-94].

La formación de "*brotes endoteliales*" ocurre en varias etapas y en estrecha interacción con los componentes de la matriz extracelular. Bajo la influencia de los mediadores de la angiogénesis, la membrana basal de los vasos se desestabiliza y las CE, adquieren la capacidad de proliferar, migrar e invadir. La liberación de MMP, provoca la degradación de la membrana basal y conduce a la migración y proliferación dirigidas de CE, que se diferencian en células de punta y tallo. Dentro de los capilares en germinación, las células de la punta, expresan altos niveles de FCEVR2. En respuesta al FCEV, las células de la punta forman protuberancias características (filopodios) que son ricas en actina. Como resultado de la polarización de las CE en movimiento, se forma la luz del vaso, después de lo cual, se produce la remodelación y la maduración debido al reclutamiento de pericitos y la síntesis de una nueva membrana basal [95,96].

Cabe señalar que la forma y el número de este tipo de vasos dependen de la densidad y composición de la matriz extracelular [97,98], cuya formación está influenciada por la permeabilidad de los vasos recién formados. Su permeabilidad anormal aumenta la densidad de las células del estroma, lo que conduce a un aumento de la hipoxia tisular e hipertensión intersticial, que promueve la entrada de células cancerosas en la sangre y su posterior diseminación a órganos distantes con la formación de metástasis [99].

La angiogénesis intususceptiva, es un tipo de angiogénesis que cuenta con un proceso intravascular

que es invisible bajo microscopía de luz estándar. Consiste en la formación de nuevos capilares debido a la formación de un septum en el interior de su lumen [100,102]. A pesar de que en la actualidad no se ha estudiado adecuadamente su papel en la progresión tumoral, en varios trabajos se ha señalado que en el proceso de radioterapia o terapia de antiangiogénicos, se presenta un "*cambio*" de la angiogénesis por brotación a la angiogénesis intususceptiva. Los autores creen que el "*cambio*" descrito, puede explicar el desarrollo de la resistencia del tumor a la terapia y el crecimiento continuo del tumor después de la terminación del tratamiento [103,104]. En CG, este tipo de angiogénesis no ha sido estudiada.

La vasculogénesis, es un novo proceso de formación de vasos sanguíneos que involucra progenitores CE o angioblastos [105]. Su inducción en el período posnatal puede deberse al tejido de hipoxia asociada con el daño tisular o crecimiento tumoral. En condiciones fisiológicas, las CE progenitoras descansan, pero bajo la influencia de la hipoxia, los factores de crecimiento y las citocinas, abandonan la médula ósea y viajan hacia la sangre periférica, adquiriendo la capacidad de circular, proliferar y diferenciarse en CE maduras, involucradas en la formación de nuevos vasos. Diversos estudios han demostrado que la cantidad de CE progenitoras en la sangre de los pacientes con cáncer, es significativamente mayor que la de las personas sanas [106,107], y su alto contenido se asocia con estadios avanzados y un mal pronóstico de la enfermedad [108], incluyendo CG [109].

La cooptación de vasos es un tipo no angiogénico de vascularización tumoral en el que las células cancerosas, usan vasos sanguíneos preexistentes en lugar de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos [90]. De esta manera, el desarrollo de un tumor puede continuar sin la formación de nuevos vasos debido a la cooptación con los vasos del órgano y VM [110]. Actualmente, la cooptación de vasos, en la que se observa la disposición perivascular de las células tumorales [111], se considera el principal mecanismo para el desarrollo de quimio resistencia en neoplasias malignas [112].

Las vénulas endoteliales altas (VEA) también son un ejemplo de cooptación de vasos. Las VEA, se encuentran en los ganglios linfáticos centinelas y sirven como puerta de entrada para que las células

cancerosas ingresen al torrente sanguíneo, lo que facilita la metástasis a distancia [87]. Las VEH son vénulas postcapilares caracterizadas por tráfico activo de linfocitos y generalmente se observan en órganos linfoides secundarios, excluyendo el bazo. Se detectan utilizando el anticuerpo específico de VEH MECA-79, el cual está asociado con la adhesión y la migración transendotelial de linfocitos a lo largo de la pared de VEH [113].

Se han identificado VEHs en infiltrados linfoides en carcinomas de mama, ovario, pulmón, colon y otros. En el cáncer de mama y en el melanoma, la alta densidad de VEHs se ha asociado con un favorable pronóstico, posiblemente debido a un incremento en los linfocitos infiltrantes de tumores (LIT) y sus fenotipos [114, 115]. En CG, el número de LIT CD8⁺ fue significativamente mayor en el grupo de pacientes VEH positivo que en el grupo VEH negativo ($p = 0.027$), mientras que los niveles de Foxp3⁺ y CD20⁺ LIT no dependían de la presencia de VEH. La supervivencia global fue significativamente mayor solo en el grupo positivo para VEH y LIT CD8⁺. Las otras combinaciones no se asociaron con la supervivencia de pacientes con CG [113]. Sin embargo, en el grupo de LIT CD8⁺ y VEH positivo, se presentaron significativamente menos pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos (45.7 % y 68.0 %, en el grupo CD8⁺ LIT y VEH positivo y en el grupo CD8⁻LIT y VEH negativo, respectivamente; $p = 0.048$). Por lo tanto, no está del todo claro si esta combinación es un signo de un pronóstico más favorable de CG o si representa una mejora en la supervivencia asociada con un estadio de ganglio más bajo.

MV es la formación de una red de vasos conformada por células tumorales. Este tipo de angiogénesis está íntimamente relacionada con el depósito de la matriz extracelular [116]. Originalmente, el término MV se utilizó para describir el proceso mediante el cual, las células tumorales forman una red de estructuras tubulares con la capacidad de conducir fluidos. Más tarde, MV se entendió como cualquier estructura conductora de fluidos que no contiene CE (es decir, sin vasos sanguíneos). Se cree que la vasculogénesis ocurre debido a la capacidad de las CE para autoensamblarse en una red vascular tridimensional bajo la influencia de FCEV, FCF-2 y otros activadores de la angiogénesis [117].

Además de las células tumorales, los macrófagos pueden participar en la formación de estructuras MV. Se ha encontrado que los macrófagos que forman la vasculatura, expresan genes para una variedad de citocinas, FIH-1 α y genes comúnmente asociados con CE, incluidos PECAM-1, endoglina, VE-cadherina y neuropilinas-1, 2. Además, durante la formación del cultivo de CE linfáticas, se forman estructuras similares a túbulos (tubulogénesis) solo cuando se cocultivaron con macrófagos. Los macrófagos aislados de CG y de los ganglios linfáticos metastásicos, secretan factores más intensamente linfangiogénicos, que incluyen citocinas inflamatorias, MMP, moléculas de adhesión y FCEV [118]. En CG, los pacientes con estructuras PAS⁺ están predispuestas a una clase histológica más alta, metástasis, recaídas a distancia y una disminución de la supervivencia global y libre exposición a la enfermedad [119-121].

Curiosamente, la MV, se encuentra asociada con la sobreexpresión de MMP-2, MMP-9, FCEVA y VEGFR-1 pero no con VEGFR-2 [122,123], mientras que la angiogénesis germinal, se caracteriza por la sobreexpresión de MMP7, MMP9 y MMP13 [124].

Al mismo tiempo, varios investigadores han cuestionado la existencia de VM en tumores malignos [125]. Argumentan que las estructuras PAS positivas observadas en MV que no contienen CE, no son más que un "artefacto", que se forma como resultado de la estructura inestable del endotelio tumoral y la acumulación de sangre procedente de microhemorragias [125,126]. Se cree que la razón del desacuerdo es la falta de marcadores confiables de MO hasta hace poco, y la presencia de estructuras PAS⁺ filamentosas en el estroma tumoral, lo cual, no siempre indica que estas estructuras sean estructuras huecas capaces de realizar funciones circulatorias [116].

Características de los vasos tumorales

Al evaluar la angiogénesis en el crecimiento maligno, debe tenerse en cuenta que los vasos tumorales, presentan algunas características morfológicas que los distinguen de los vasos normales:

Los vasos tumorales suelen estar ubicados de manera caótica. Son típicas, la tortuosidad, la formación de anillos vasculares y tabiques patológicos, los cortocircuitos arteriovenosos anormales y las lagunas

vasculares. El tamaño de los vasos varía desde una dilatación severa hasta un estrechamiento agudo, con una posible alternancia de áreas expandidas y constreñidas [127-129]. La vasculatura del tumor a menudo, presenta un flujo sanguíneo bidireccional [42,130].

Algunos autores han señalado la ausencia de pericitos en los vasos tumorales, que son células funcionalmente relacionadas con el endotelio vascular y extremadamente importantes para la estabilización y maduración de las estructuras vasculares [131,132]. Los vasos tumorales (principalmente del tipo capilar), se caracterizan por una mayor proliferación de CE y poseen revestimientos endoteliales deteriorados, además de membranas basales discontinuas y procesos anormales [133-135].

Los vasos tumorales se caracterizan por una mayor permeabilidad, los cuales juegan un papel importante en la activación de la angiogénesis tumoral [99,136]. En el lumen de los vasos sanguíneos y linfáticos del tumor, a menudo se observan émbolos tumorales, cuya presencia es un factor pronóstico desfavorable [137-142]. Estas características, determinan la heterogeneidad de oxígeno del tejido tumoral, lo cual, afecta el crecimiento y la metástasis de los tumores malignos [143], así como la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia y la radioterapia [144].

Resultados de la evaluación de la actividad de angiogénesis en CG

Para evaluar la actividad de la angiogénesis, se pueden utilizar modelos *in vitro* e *in vivo*, así como estudios inmunohistoquímicos y de genética molecular sobre material clínico [90, 145,146].

FCEV y FCEVR

La evaluación de la importancia clínica de los niveles de FCEV en el suero sanguíneo de pacientes con CG, evidenció que estas proteínas de señalización se pueden utilizar como pronóstico, pero no como biomarcadores de diagnóstico [147]. Por lo tanto, el nivel de FCEV-C asociado con la linfangiogénesis fue significativamente mayor en el suero de pacientes con CG que en el grupo control [148]. Los altos

niveles de FCEV-C, estuvieron asociados con cánceres pobremente diferenciados, estadios avanzados, una mayor densidad de vasos linfáticos en el tumor y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y órganos distantes [149,150]. Además, los altos niveles del marcador, predice una disminución en la tasa de supervivencia de los pacientes con CG [148,149], especialmente en pacientes caucásicos [151]. Sin embargo, en contraste, algunos autores notaron niveles séricos más bajos de FCEV-C en pacientes con CG que en el grupo control [152].

Un alto nivel de FCEV-A y un bajo nivel de Ang-1 en suero, estuvieron asociados con una disminución en la supervivencia global de los pacientes con CG, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, una disminución del 25 % en los niveles séricos de FCEV-A después de dos ciclos de quimioterapia (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo), en comparación con los valores iniciales, estuvo asociado con una mejor respuesta al tratamiento y una mejor supervivencia general [4, 153]. Otros investigadores también observaron el valor predictivo de FCEV-A [5]. Al mismo tiempo, un nivel elevado de Ang-2, estuvo asociado con una disminución en la supervivencia global de los pacientes con CG, pero no predijo la eficacia de bevacizumab solo o en combinación con el nivel inicial de FCEV [154].

En el tejido tumoral, el nivel de expresión de FCEV-A, estuvo correlacionado positivamente con el estadio del tumor, ganglio y metástasis (TNM), el tamaño del tumor, las metástasis en los ganglios linfáticos y la invasión linfovascular (ILV), así como con una disminución en la supervivencia general [155]. Otros autores obtuvieron datos similares [90-92]. Además, se observó una correlación positiva de FCEV-A con los niveles de CE y CE progenitoras circulantes [91]. A su vez, el nivel de expresión de FCEV-C en un tumor se correlacionó positivamente con la presencia de metástasis, DMV, densidad de vasos linfáticos y estadio de CG pero no con edad, sexo o grado [156]. Curiosamente, aunque no se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de expresión de FCEV y FCEVR-2 en tumores, la sobreexpresión de FCEVR-2, estuvo asociado con una disminución de la supervivencia en CG intestinal pero no en CG difuso [157].

DMV

La evaluación de la DMV se realiza en puntos críticos vasculares mediante marcadores de inmunohistoquímica panendotelial, como el factor von Willebrand, Ulex Europaeus o anticuerpos contra CD31, CD34 y, con menos frecuencia, cadherina EV, integrina $\alpha v \beta 3$, CD105 o tipo colágeno IV [158,159]. Sin embargo, cabe señalar que estos marcadores no permiten diferenciación entre vasos maduros e inmaduros, los cuales pueden ser importantes para identificar la cooptación de buques [160]. Además, la variabilidad interobservadora en la DMV, se enmarca dentro de los métodos que pueden afectar los resultados del estudio, e incluso, pueden reducirse aplicando reglas estrictas de puntuación, además de la formación constante de los observadores individuales [161].

El análisis comparativo de la DMV en pacientes con mucosa gástrica normal, úlcera gástrica y CG, demostró que la DMV en CG fue significativamente mayor que en procesos benignos en el estómago. La DMV también estuvo correlacionada con la expresión de la proteína de activación de fibroblastos (PAF) y HGF [53]. La FAP, HGF y DMV, estuvieron significativamente correlacionados con la profundidad de la invasión tumoral y el estadio TNM.

En CG, la DMV que expresa endocan, estuvo asociada con el tamaño del tumor, la invasión tumoral tipo Borrmann, la metástasis en ganglios linfáticos, el estadio TNM, el FCEV y la expresión de FCEVR2. Los pacientes con altos niveles de DMV-endocan, presentaban significativamente una menor supervivencia global [6]. Resultados similares en la evaluación de la DMV en pacientes con CG fueron obtenidos por otros investigadores [57,90,93,94]. Sin embargo, en pacientes CG tipo difuso más agresivo, se presentó una disminución en la expresión de la DMV en el tumor en comparación con CG de tipo intestinal, y esta disminución estuvo asociada con el estadio TNM de la enfermedad avanzada. No se presentaron diferencias en la expresión de FCEV en CG de tipo difuso e intestinal [162].

Para la evaluación de la densidad de los vasos linfáticos, se debe considerar el hecho de que los vasos linfáticos pueden desempeñar un papel doble

en los tumores malignos [163,164], ya que pueden promover la metástasis del cáncer y su alta densidad que se correlaciona con una disminución en la supervivencia del paciente [165,166]. Por lo tanto, en CG, la alta densidad de vasos linfáticos, ha estado asociada con la metástasis en los ganglios linfáticos e ILV [9]. La presencia de vasos linfáticos funcionales, también mejora la respuesta inmunitaria antitumoral y facilita la administración de agentes quimioterapéuticos, potencializando su acción [167,168]. Curiosamente, en CG, fueron identificados los vasos que habían sido teñidos tanto para el anticuerpo D2-40 (un marcador de los vasos linfáticos) como para el factor VIII (un marcador de los vasos sanguíneos). Los autores observaron que la DMV en el tumor era mayor que en el tejido no tumoral, pero no se presentaron diferencias en la DMV del carcinoma mucosal y los tejidos de la submucosa carcinoma-invasiva [169].

Expresión de marcadores de células madre cancerosas

En CG, la expresión sobre regulada de CD44 y CD133, se correlacionó con un alto estadio TNM, una invasión de gran profundidad, metástasis en los ganglios linfáticos, invasión vascular, metástasis a distancia y una supervivencia general deficiente a los cinco años [170].

ILV e invasión perineural

Al evaluar la ILV, es importante excluir los casos falsos positivos y falsos negativos de ILV, que es posible cuando se utiliza el método inmunohistoquímico de tinción tejido tumoral [171]. En un grupo de pacientes con ILV+/invasión perineural (IPN)+, las tasas de supervivencia general y sin recaídas, fueron significativamente más bajas que en el grupo de pacientes que eran ILV-/IPN [137-140], incluso en pacientes con ganglios linfáticos negativos de CG [141,142] y en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante [172]. Curiosamente, la quimioterapia adyuvante, mejoró significativamente la supervivencia en general de pacientes PNI+ pero no PNI- y también en pacientes sin enfermedad, se demostró que estos resultados no fueron influenciados por el estadio de la enfermedad [173].

Es importante señalar que en la actualidad, se está considerando la propagación de los mecanismos extravasculares de las células tumorales, incluyendo el PNI. Recientemente, el término angiotropismo fue introducido, lo cual indica la tendencia de las células tumorales a propagarse a través de continuas migraciones a lo largo de las superficies de vasos abluminales u otras vías hacia sitios más cercanos o distantes sin entrar en los canales vasculares [174].

MV

En pacientes con CG, la presencia de MV, estuvo asociada con una pobre supervivencia general y en pacientes libre de enfermedad, un alto grado tumoral, estadio avanzado, metástasis en ganglios linfáticos, invasión tumoral profunda y metástasis a distancia [94,120,123,175-177]. Se encontraron correlaciones positivas entre MV y la expresión de los marcadores de células madre CD133 y Lgr5. Se cree que las células madre cancerosas responsables de la formación de MV, pueden determinar la quimioterapia y la radiorresistencia de las neoplasias malignas [94,175-177].

En oncología experimental, la capacidad de migración de las CEs [178-180], el modelo tridimensional para calcular DMV [181,182], los métodos de esferoides tridimensionales para el cocultivo de CEs con monocitos, fibroblastos y otras células del microambiente tumoral, el metabolismo de CEs, la identificación de CE progenitoras y otros métodos de análisis, también se utilizan para evaluar la angiogénesis. Se pueden reproducir tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, estos métodos son difícilmente aplicables en la práctica clínica, debido a la necesidad de realizar manipulaciones laboriosas y complejas utilizando animales inmunodeficientes y equipos costosos. En las "Pautas de consenso para el uso e interpretación de los ensayos de angiogénesis", se presenta un análisis detallado de los métodos para evaluar la angiogénesis [117].

Heterogenicidad de microvasos tumorales en CG

Los resultados insatisfactorios de la terapia antiangiogénica, resaltan la relevancia de estudios adicionales sobre angiogénesis para el pronóstico de la enfermedad y la respuesta tumoral a la terapia, así

como para la búsqueda de nuevas direcciones en el tratamiento de neoplasias malignas [183]. Se debería señalar que en la actualidad, en la práctica clínica, se da preferencia a la evaluación cuantitativa de la angiogénesis, que incluye la determinación de DMV, el nivel de expresión de FCEV y otros marcadores, en CG [4-7,156]. Al mismo tiempo, se sabe que los vasos tumorales son heterogéneos en su origen y morfología, y varios tipos de vasos, pueden diferir no solo en importancia clínica, sino también en su sensibilidad a la terapia antiangiogénica [130,133,184-186].

A pesar de que numerosos estudios han confirmado la heterogeneidad de los vasos tumorales, aún no se ha desarrollado una clasificación estándar de los vasos que considere, no solo las características morfológicas sino también, la relación con las características clínicas y morfológicas del proceso patológico; los resultados del tratamiento a largo plazo y la sensibilidad a la terapia. Las clasificaciones propuestas están dirigidas principalmente a determinar la sensibilidad de las neoplasias malignas a la terapia antiangiogénica. De esta manera, Gee *et al* [187], propusieron distinguir los microvasos tumorales por su grado de madurez. Los autores, según el tamaño, la perfusión, la proliferación de CE y la presencia de pericitos, identificaron tres tipos de microvasos: *i*) brotes de CE no perfundidos y altamente proliferativos que emanan a partir de vasos funcionales; *ii*) pequeños vasos perfundidos que, al igual que los brotes angiogénicos, no estaban cubiertos por ericitos; y *iii*) vasos más grandes, que estaban predominantemente cubiertos de pericito con CE quiescentes y pocos brotes asociados. Solo los vasos tipo 1 y tipo 2, resultaron sensibles a los agentes antivascuales [187,188].

Nagy *et al* [130], propusieron otra clasificación de microvasos basada en sus características morfológicas. Los investigadores identificaron seis tipos de microvasos que, en su opinión, se desarrollaron secuencialmente con el tiempo: *i*) vasos madre; *ii*) proliferaciones microvasculares glomeruloide; *iii*) malformaciones vasculares; *iv*) capilares; *v*) arterias de alimentación y *vi*) venas de drenaje [99,130]. Únicamente los vasos madre inmaduros y las proliferaciones microvasculares glomeruloideas, resultaron sensibles a la terapia con fármacos antiangiogénicos [185,186].

Además, Kuczynski *et al* [184], en una investigación de los vasos en el carcinoma hepatocelular, identificaron cinco tipos de vasos: *i*) vasos incrustados en el tumor, definidos como vasos CD31+ bordeados solo por células tumorales lamin A/C+; *ii*) vasos de tejido conectivo, que eran vasos CD31+ bordeados por fibroblastos; *iii*) vasos de hepatocitos, que eran vasos CD31+ bordeados por hepatocitos; *iv*) venas centrales hepáticas; y *v*) vasos normales de las tríadas portales. Los autores consideraron la presencia de los tipos de vasos del 3 al 5 en el tumor, como prueba de la cooptación de vasos, debido a que estos vasos, estaban presentes en la estructura del hígado normal y se creía que su presencia estaba asociada con la resistencia al tratamiento con sorafenib.

En primer lugar, cabe señalar que las clasificaciones anteriores, tuvieron en cuenta el grado de madurez de los microvasos tumorales y su sensibilidad a la terapia antiangiogénica. Estas clasificaciones no permiten distinguir entre microvasos tumorales, dependiendo de su significado pronóstico. Teniendo en cuenta que los microvasos tumorales poseen diferentes orígenes y son heterogéneos en su morfología, nos propusimos clasificarlos según su morfología y significado clínico. Para ello, estudiamos las características de morfología de microvasos tumorales en 73 pacientes con CG y se compararon los datos obtenidos con las características clínicas y pronóstico de la enfermedad [189]. Como resultado del estudio, se identificaron cinco tipos de microvasos y estructuras con revestimiento endotelial (figura 1).

Capilares normales

Vasos de 5 a 40 micras de diámetro revestidos de CE con núcleos hipercrómicos planos. Las correlaciones entre los vasos de este tipo y los factores de progresión del CG no fueron reveladas.

Capilares dilatados

Vasos grandes de forma predominantemente redonda u ovalada con un diámetro de 40 micras o más, que poseían contornos claros y uniformes y un revestimiento endotelial formado tanto por células con núcleos hipercrómicos aplanados como por células con núcleos grandes y pálidos con estructura de cromatina de red fina. El citoplasma de las células

de revestimiento, se tiñó uniformemente con CD34. Tampoco se encontró correlaciones entre los vasos de este tipo y los factores de progresión del CG.

Capilares atípicos dilatados

Vasos de forma irregular con un diámetro de 40 micrones o más, con contornos irregulares e indistintos. El revestimiento endotelial de dichos vasos, estaba formado por células de forma irregular ubicadas al azar, la cuales acumulaban de manera desigual el marcador CD34. en el lumen de tales vasos, a menudo se encontraban émbolos tumorales.

Estructuras con revestimientos endoteliales parciales (anteriormente, estructuras cavitarias de tipo 1)

Su rasgo característico era la disposición caótica de CE con forma irregular, contornos desiguales y expresión desigual de marcadores CD34. En CG, capilares y estructuras múltiples, atípicos y dilatados con revestimientos endoteliales parciales fueron significativamente observados con mayor frecuencia en las etapas T3–4 ($p = 0.001$) y N2 ($p = 0.001$). Con o sin estructuras múltiples con revestimiento endotelial parcial, la supervivencia global a los tres años fue del 52.7 % y el 93.9 %, respectivamente ($p = 0.0013$), y la supervivencia libre de recidiva fue 32.4% y 87.7%, respectivamente ($p = 0,0001$).

Capilares dilatados con expresión débil de CD34 (anteriormente, estructuras cavitarias de tipo 2)

Vasos ubicados en la submucosa gástrica adyacente al tumor. La presencia de estos vasos, se observó con mayor frecuencia en pacientes con metástasis linfáticas ($p = 0.01$) y en tumores de grado 3-4 ($p = 0.04$) y estuvo asociada con una disminución de la supervivencia general y sin recaída a los tres años ($p = 0.049$ y $p = 0.008$, respectivamente). Cabe señalar que se modificaron los nombres de algunos vasos, lo que permitió caracterizar con mayor precisión las características de su morfología. En particular, las estructuras cavitarias de tipo 1, fueron renombradas estructuras con revestimientos endoteliales parciales, y las estructuras cavitarias de tipo 1, pasaron a llamarse capilares dilatados con expresión débil de CD34.

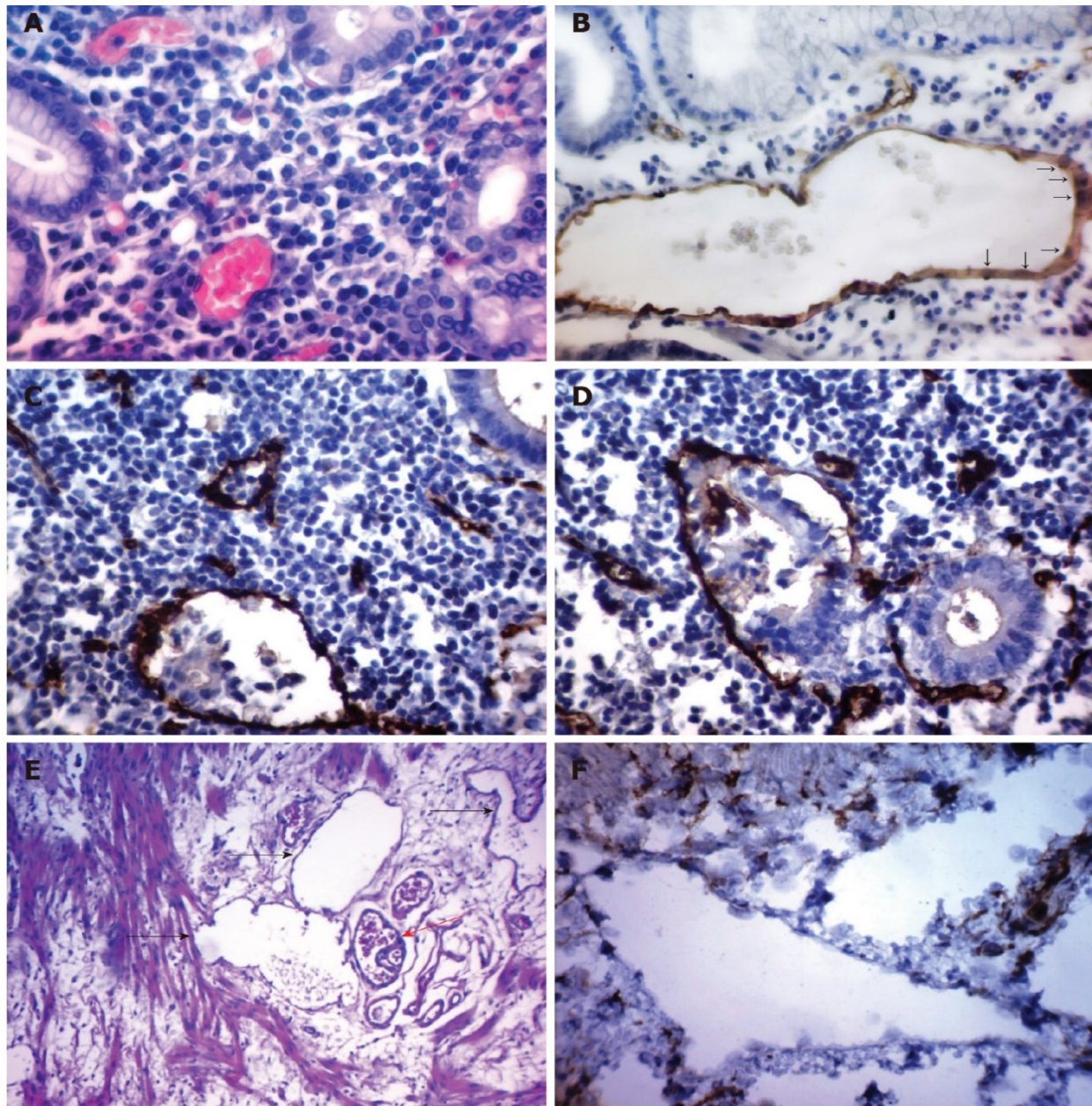


Figura 1 Diferentes tipos de microvasos tumorales en cáncer gástrico

A: capilares normales en la mucosa gástrica adyacente al tumor [hematoxilina y eosina (HE), 600x]; **B:** capilar dilatado formado por células endoteliales con núcleos grandes y pálidos con estructura de cromatina en red fina (flechas) en la mucosa gástrica adyacente al tumor [tinción inmunohistoquímica (IHC) con anticuerpos contra CD34, 400x]; **C:** capilar dilatado atípico con émbolos tumorales en la luz (tinción IHC con anticuerpos contra CD34, 600x); **D:** estructura con revestimientos endoteliales parciales (tinción IHC con anticuerpos contra CD34, 600x); **E:** capilares dilatados con baja expresión de CD34 (flechas negras) y capilar dilatado (flecha roja) en la submucosa gástrica adyacente al tumor (HE, 200x); **F:** capilares dilatados con baja expresión de CD34 en la submucosa gástrica adyacente al tumor (tinción IHC con anticuerpos contra CD34, 600x).

En estudios posteriores, se demostró que la clasificación propuesta de microvasos tumorales, puede utilizarse para otras localizaciones de neoplasias malignas [190,192].

Conclusión

En general, la angiogénesis juega un papel clave en la progresión tumoral, afectando el crecimiento y la metástasis de las neoplasias malignas. Al mismo tiempo, el origen, grado de madurez, características morfológicas y funcionalidad de los microvasos tumorales son de importancia determinante para el suministro de fármacos al tumor y, además, determinan la sensibilidad de los microvasos tumorales a la terapia angiogénica. La mayoría de las clasificaciones propuestas de microvasos tumorales se basan en evaluar el grado de su madurez y no tienen en cuenta las diferentes funciones de los tipos individuales de microvasos en la progresión tumoral. A diferencia de las clasificaciones propuestas por otros autores, nuestra clasificación considera no solo la morfología de los vasos sino también su significancia clínica. Creemos, sin embargo, que se necesitan más estudios para comprender los mecanismos de angiogénesis en CG y verificar las hipótesis formuladas sobre el papel de los diferentes tipos de vasos tumorales en la progresión de CG y la quimio resistencia de CG.

Consentimiento de publicación

La autora leyó y aprobó el manuscrito final.

Conflicto de interés

La autora declara no tener conflicto de interés. Este documento solo refleja sus puntos de vista y no el de la institución a la que pertenece.

Perfil de autoría

Marina Alekseevna Senchukova

PhD, Profesora Asociada del Departamento de Oncología, Orenburg State Medical University Orenburg 460021, Rusia. Actualmente es editora de la Revista World Journal of Gastrointestinal Oncology (Q2) <https://www.wjgnet.com/1948-5204/MemberDetail/513005>

Ha publicado más de 30 artículos como autora principal y 100 artículos como coautora en revistas científicas internacionales de renombre y además, posee seis patentes de invención de la Federación Rusa. Sus intereses de investigación incluyen: mecanismos de angiogénesis tumoral, transformación epitelio-mesenquimatoso y el papel de la inflamación en la progresión tumoral.



Referencias

- [1] Baniak N, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastric biomarkers: a global review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 212. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0969-3>
- [2] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] Aktaş SH, Akbulut Yazici HO, Zengin N, Akgün HN, Üstüner Z, İçli F. A new angiogenesis prognostic index with VEGFA, PIGF, and angiopoietin1 predicts survival in patients with advanced gastric cancer. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 399-406. <https://doi.org/10.3906/sag-1509-80>
- [5] Liu X, Guo W, Zhang W, Yin J, Zhang J, Zhu X, Liu T, Chen Z, Wang B, Chang J, Lv F, Hong X, Wang H, Wang J, Zhao X, Wu X, Li J. A multi-center phase II study and biomarker analysis of combined cetuximab and modified FOLFIRI as second-line treatment in patients with metastatic gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 188. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3174-z>
- [6] Chang Y, Niu W, Lian PL, Wang XQ, Meng ZX, Liu Y, Zhao R. Endocan-expressing microvessel density as a prognostic factor for survival in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5422-5429. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i23.5422>
- [7] Nienhüser H, Schmidt T. Angiogenesis and Anti-Angiogenic Therapy in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19010043>
- [8] Hsieh HL, Tsai MM. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11: 686-704. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i9.686>

- [9] Sun Y, Yu X, Li M, Zou Z. Expression of CD44v6 and lymphatic vessel density in early gastric cancer tissues and their clinical significance. *Pak J Med Sci* 2019; 35: 549-554. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.464>
- [10] Zecchin A, Kalucka J, Dubois C, Carmeliet P. How Endothelial Cells Adapt Their Metabolism to Form Vessels in Tumors. *Front Immunol* 2017; 8: 1750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01750>
- [11] Caporarello N, Lupo G, Olivieri M, Cristaldi M, Cambria MT, Salmeri M, Anfuso CD. Classical VEGF, Notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions (Review). *Mol Med Rep* 2017; 16: 4393-4402. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7179>
- [12] Chen S, Zhang X, Peng J, Zhai E, He Y, Wu H, Chen C, Ma J, Wang Z, Cai S. VEGF promotes gastric cancer development by upregulating CRMP4. *Oncotarget* 2016; 7: 17074-17086. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7717>
- [13] Yehya AHS, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid AMSA, Oon CE. Angiogenesis: managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54 <https://doi.org/10.3390/medicina54010008>
- [14] Vaahtomeri K, Karaman S, Mäkinen T, Alitalo K. Lymphangiogenesis guidance by paracrine and pericellular factors. *Genes Dev* 2017; 31: 1615-1634. <https://doi.org/10.1101/gad.303776.117>
- [15] Gutierrez-Miranda L, Yaniv K. Cellular Origins of the Lymphatic Endothelium: Implications for Cancer Lymphangiogenesis. *Front Physiol* 2020; 11: 577584. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.577584>
- [16] Ran S, Volk-Draper L. Lymphatic endothelial cell progenitors in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1234: 87-105. https://doi.org/10.1007/978-3-030-37184-5_7
- [17] Lian L, Li XL, Xu MD, Li XM, Wu MY, Zhang Y, Tao M, Li W, Shen XM, Zhou C, Jiang M. VEGFR2 promotes tumorigenesis and metastasis in a pro-angiogenic-independent way in gastric cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 183. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5322-0>
- [18] Yang J, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to Modulate Antitumor Immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00978>
- [19] Johnston PA, Grandis JR. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges. *Mol Interv* 2011; 11: 18-26 <https://doi.org/10.1124/mi.11.1.4>
- [20] Li H, Huang N, Zhu W, Wu J, Yang X, Teng W, Tian J, Fang Z, Luo Y, Chen M, Li Y. Modulation of the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2. *BMC Cancer* 2018; 18: 579. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4299-4>
- [21] Osinsky S, Bubnovskaya L, Ganusevich I, Kovelskaya A, Gumenyuk L, Olijnichenko G, Merentsev S. Hypoxia, tumour-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: interaction and impact on survival. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 133-138. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0630-0>
- [22] Zhou Y, Li G, Wu J, Zhang Z, Wu Z, Fan P, Hao T, Zhang X, Li M, Zhang F, Li Q, Lu B, Qiao L. Clinicopathological significance of E-cadherin, VEGF, and MMPs in gastric cancer. *Tumour Biol* 2010; 31: 549-558. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0068-y>
- [23] Beamish JA, Juliar BA, Cleveland DS, Busch ME, Nimmagadda L, Putnam AJ. Deciphering the relative roles of matrix metalloproteinase- and plasmin-mediated matrix degradation during capillary morphogenesis using engineered hydrogels. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2019; 107: 2507-2516. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34341>
- [24] Wen YL, Li L. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor expression in lung adenocarcinoma. *Genet Mol Res* 2015; 14: 19342-19348. <https://doi.org/10.4238/2015.December.29.44>
- [25] Yang Q, Ye ZY, Zhang JX, Tao HQ, Li SG, Zhao ZS. Expression of matrix metalloproteinase-9 mRNA and vascular endothelial growth factor protein in gastric carcinoma and its relationship to its pathological features and prognosis. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293: 2012-2019 <https://doi.org/10.1002/ar.21071>
- [26] Andreuzzi E, Capuano A, Poletto E, Pivetta E, Fejza A, Favero A, Doliana R, Cannizzaro R, Spessotto P, Mongiat M. Role of extracellular matrix in gastrointestinal cancer-associated angiogenesis. *Int J Mol Sci* 2020; 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21103686>
- [27] Winkler J, Abisoye-Ogunniyan A, Metcalf KJ, Werb Z. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nat Commun* 2020; 11: 5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18794-x>
- [28] Nam SY, Ko YS, Jung J, Yoon J, Kim YH, Choi YJ, Park JW, Chang MS, Kim WH, Lee BL. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor- κ B promotes gastric tumour growth and angiogenesis. *Br J Cancer* 2011; 104: 166-174. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606020>
- [29] Li H, Jia Y, Wang Y. Targeting HIF-1 α signaling pathway for gastric cancer treatment. *Pharmazie* 2019; 74: 3-7. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.8674>
- [30] King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer* 2012; 12: 421. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-421>
- [31] Kuriyama N, Yoshioka Y, Kikuchi S, Azuma N, Ochiya T. Extracellular vesicles are key regulators of tumor neovasculature. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 611039 <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.611039>
- [32] Kuosmanen SM, Kansanen E, Sihvola V, Levonen AL. MicroRNA profiling reveals distinct profiles for tissue-derived and cultured endothelial cells. *Sci Rep* 2017; 7: 10943. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11487-4>
- [33] Voellenkle C, Rooij Jv, Guffanti A, Brini E, Fasanaro P, Isaia E, Croft L, David M, Capogrossi MC, Moles A, Felsani A, Martelli F. Deep-sequencing of endothelial cells exposed to hypoxia reveals the complexity of known and novel microRNAs. *RNA* 2012; 18: 472-484. <https://doi.org/10.1261/rna.027615.111>
- [34] Jung KO, Youn H, Lee CH, Kang KW, Chung JK. Visualization of exosome-mediated miR-210 transfer from hypoxic tumor cells. *Oncotarget* 2017; 8: 9899-9910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14247>
- [35] Guduric-Fuchs J, Pedrini E, Lechner J, Chambers SEJ, O'Neill CL, Mendes Lopes de Melo J, Pathak V, Church RH, McKeown S, Bojdo J, McLoughlin KJ, Stitt AW, Medina RJ. miR-130a activates the VEGFR2/STAT3/HIF1 α axis to potentiate the vasoregenerative capacity of endothelial colony-forming cells in hypoxia. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021; 23: 968-981. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.015>

- [36] Wei X, Chen Y, Jiang X, Peng M, Liu Y, Mo Y, Ren D, Hua Y, Yu B, Zhou Y, Liao Q, Wang H, Xiang B, Zhou M, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer* 2021; 20: 7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
- [37] Wang M, Zhao X, Zhu D, Liu T, Liang X, Liu F, Zhang Y, Dong X, Sun B. HIF-1 α promoted vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma through LOXL2 up-regulation in hypoxic tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 60. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0533-1>
- [38] Kim D, Dai J, Park YH, Fai LY, Wang L, Pratheeshkumar P, Son YO, Kondo K, Xu M, Luo J, Shi X, Zhang Z. Activation of epidermal growth factor receptor/p38/hypoxia-inducible factor-1 α is pivotal for angiogenesis and tumorigenesis of malignantly transformed cells induced by hexavalent chromium. *J Biol Chem* 2016; 291: 16271-16281. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.715797>
- [39] Pei YF, Liu J, Cheng J, Wu WD, Liu XQ. Silencing of LAMC2 reverses epithelial-mesenchymal transition and inhibits angiogenesis in cholangiocarcinoma via inactivation of the epidermal growth factor receptor signaling pathway. *Am J Pathol* 2019; 189: 1637-1653. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.03.012>
- [40] Huo FC, Zhu WT, Liu X, Zhou Y, Zhang LS, Mou J. Epidermal growth factor-like domain multiple 6 (EGFL6) promotes the migration and invasion of gastric cancer cells by inducing epithelial mesenchymal transition. *Invest New Drugs* 2021; 39: 304-316. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-01004-2>
- [41] Martorana A, La Monica G, Lauria A. Quinoline-based molecules targeting c-met, EGF, and VEGF receptors and the proteins involved in related carcinogenic pathways. *Molecules* 2020; 25: 183. <https://doi.org/10.3390/molecules25184279>
- [42] Song H, Wang T, Tian L, Bai S, Chen L, Zuo Y, Xue Y. Macrophages on the Peritoneum are involved in gastric cancer peritoneal metastasis. *J Cancer* 2019; 10: 5377-5387. <https://doi.org/10.7150/jca.31787>
- [43] Forma A, Tyczyńska M, Kędzierawski P, Gietka K, Sitarz M. Gastric carcinogenesis: a comprehensive review of the angiogenic pathways. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 14-25. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01295-1>
- [44] Hacker UT, Escalona-Espinosa L, Consalvo N, Goede V, Schiffmann L, Scherer SJ, Hedge P, Van Cutsem E, Coutelle O, Büning H. Evaluation of Angiopoietin-2 as a biomarker in gastric cancer: results from the randomised phase III AVAGAST trial. *Br J Cancer* 2016; 114: 855-862. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.30>
- [45] Toiyama Y, Tanaka K, Kitajima T, Shimura T, Imaoka H, Mori K, Okigami M, Yasuda H, Okugawa Y, Saigusa S, Ohi M, Inoue Y, Mohri Y, Goel A, Kusunoki M. Serum angiopoietin-like protein 2 as a potential biomarker for diagnosis, early recurrence and prognosis in gastric cancer patients. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1474-1483. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv139>
- [46] Suzuki S, Dobashi Y, Hatakeyama Y, Tajiri R, Fujimura T, Heldin CH, Ooi A. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and vascular endothelial growth factor-A expression, PDGF receptor- β phosphorylation, and microvessel density in gastric cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 659. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-659>
- [47] Zhang J, Zhang H, Chen Y, Fu J, Lei Y, Sun J, Tang B. Platelet derived growth factor D promotes the angiogenic capacity of endothelial progenitor cells. *Mol Med Rep* 2019; 19: 125-132. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9692>
- [48] Cheng X, Jin Z, Ji X, Shen X, Feng H, Morgenlander W, Ou B, Wu H, Gao H, Ye F, Zhang Y, Peng Y, Liang J, Jiang Y, Zhang T, Qiu W, Lu X, Zhao R. ETS variant 5 promotes colorectal cancer angiogenesis by targeting platelet-derived growth factor BB. *Int J Cancer* 2019; 145: 179-191. <https://doi.org/10.1002/ijc.32071>
- [49] Higuchi A, Oshima T, Yoshihara K, Sakamaki K, Aoyama T, Saganuma N, Yamamoto N, Sato T, Cho H, Shiozawa M, Yoshikawa T, Rino Y, Kunisaki C, Imada T, Masuda M. Clinical significance of platelet-derived growth factor receptor- β gene expression in stage II/III gastric cancer with S-1 adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett* 2017; 13: 905-911. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5494>
- [50] Xie F, Zhang X, Luo W, Ge H, Sun D, Liu P. Notch signaling pathway is involved in BFGF induced corneal Lymphangiogenesis and Hemangiogenesis. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 9613923. <https://doi.org/10.1155/2019/9613923>
- [51] Zhang YK, Wang H, Guo YW, Yue Y. Novel role of Snail 1 in promoting tumor neoangiogenesis. *Biosci Rep* 2019; 39. <https://doi.org/10.1042/BSR20182161>
- [52] Yashiro M, Matsuoka T. Fibroblast growth factor receptor signaling as therapeutic targets in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2415-2423. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2415>
- [53] Gao LM, Wang F, Zheng Y, Fu ZZ, Zheng L, Chen LL. Roles of fibroblast activation protein and hepatocyte growth factor expressions in angiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 369-376. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0359-3>
- [54] Li Y, Guo XB, Wang JS, Wang HC, Li LP. Function of fibroblast growth factor 2 in gastric cancer occurrence and prognosis. *Mol Med Rep* 2020; 21: 575-582. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10850>
- [55] Sammarco G, Gadaleta CD, Zuccalà V, Albayrak E, Patruno R, Milella P, Sacco R, Ammendola M, Ranieri G. Tumor-associated macrophages and mast cells positive to tryptase are correlated with angiogenesis in surgically-treated gastric cancer patients. *Int J Mol Sci* 2018; 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19041176>
- [56] Micu GV, Stăniceanu F, Sticlaru LC, Popp CG, Bastian AE, Gramada E, Pop G, Mateescu RB, Rîmbaş M, Archip B, Bleotu C. Correlations between the density of tryptase positive mast cells (DMCT) and that of new blood vessels (CD105+) in patients with gastric cancer. *Rom J Intern Med* 2016; 54: 113-120. <https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0016>
- [57] Ammendola M, Sacco R, Zuccalà V, Luposella M, Patruno R, Gadaleta P, Zizzo N, Gadaleta CD, De Sarro G, Sammarco G, Oltean M, Ranieri G. Mast cells density positive to tryptase correlate with microvascular density in both primary gastric cancer tissue and loco-regional lymph node metastases from patients that have undergone radical surgery. *Int J Mol Sci* 2016; 17. <https://doi.org/10.3390/ijms17111905>
- [58] Shi J, Wei PK. Interleukin-8: A potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016; 11: 1043-1050. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4035>
- [59] Ju L, Zhou Z, Jiang B, Lou Y, Guo X. Autocrine VEGF and IL-8 promote migration via Src/Vav2/Rac1/PAK1 signaling in human umbilical vein endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41: 1346-1359. <https://doi.org/10.1159/000465389>

- [60] Ciesielski M, Szajewski M, Pęksa R, Lewandowska MA, Zieliński J, Walczak J, Szeffel J, Kruszewski WJ. The relationship between HER2 overexpression and angiogenesis in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12854. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012854>
- [61] Li F, Meng G, Tan B, Chen Z, Ji Q, Wang X, Liu C, Niu S, Li Y, Liu Y. Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis. *Pathol Res Pract* 2021; 217: 153280. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153280>
- [62] Wang J, Yang L, Liang F, Chen Y, Yang G. Integrin alpha x stimulates cancer angiogenesis through PI3K/Akt signaling-mediated VEGFR2/VEGF-A overexpression in blood vessel endothelial cells. *J Cell Biochem* 2019; 120: 1807-1818. <https://doi.org/10.1002/jcb.27480>
- [63] Dallinga MG, Habani YI, Kayser RP, Van Noorden CJF, Klaassen I, Schlingemann RO. IGF binding proteins 3 and 4 are regulators of sprouting angiogenesis. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 2561-2572. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05339-0>
- [64] Wang X, Song X, Cheng G, Zhang J, Dong L, Bai J, Luo D, Xiong Y, Li S, Liu F, Sun Y, Wang X, Li Y, Huang Y. The regulatory mechanism and biological significance of mitochondrial calcium uniporter in the migration, invasion, angiogenesis and growth of gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 11781-11794. <https://doi.org/10.2147/OTT.S262049>
- [65] Liu N, Zhou N, Chai N, Liu X, Jiang H, Wu Q, Li Q. Helicobacter pylori promotes angiogenesis depending on Wnt/beta-catenin-mediated vascular endothelial growth factor via the cyclooxygenase-2 pathway in gastric cancer. *BMC Cancer* 2016; 16: 321. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2351-9>
- [66] Xiang T, Lin YX, Ma W, Zhang HJ, Chen KM, He GP, Zhang X, Xu M, Feng QS, Chen MY, Zeng MS, Zeng YX, Feng L. Vasculogenic mimicry formation in EBV-associated epithelial malignancies. *Nat Commun* 2018; 9: 5009. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07308-5>
- [67] Kim HS, Won YJ, Shim JH, Kim HJ, Kim J, Hong HN, Kim BS. Morphological characteristics of vasculogenic mimicry and its correlation with EphA2 expression in gastric adenocarcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 3414. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40265-7>
- [68] Olejarz W, Kubiak-Tomaszewska G, Chrzanowska A, Lorenc T. Exosomes in angiogenesis and anti-angiogenic therapy in cancers. *Int J Mol Sci* 2020; 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21165840>
- [69] Rosano S, Corà D, Parab S, Zaffuto S, Isella C, Porporato R, Hoza RM, Calogero RA, Riganti C, Bussolino F, Noghero A. A regulatory microRNA network controls endothelial cell phenotypic switch during sprouting angiogenesis. *Elife* 2020; 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.48095>
- [70] Bai M, Li J, Yang H, Zhang H, Zhou Z, Deng T, Zhu K, Ning T, Fan Q, Ying G, Ba Y. miR-135b delivered by gastric tumor exosomes inhibits FOXO1 expression in endothelial cells and promotes angiogenesis. *Mol Ther* 2019; 27: 1772-1783. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.06.018>
- [71] Deng T, Zhang H, Yang H, Wang H, Bai M, Sun W, Wang X, Si Y, Ning T, Zhang L, Li H, Ge S, Liu R, Lin D, Li S, Ying G, Ba Y. Exosome miR-155 derived from gastric carcinoma promotes angiogenesis by targeting the c-MYB/VEGF axis of endothelial cells. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 19: 1449-1459. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.01.024>
- [72] Li Y, Wu Z, Yuan J, Sun L, Lin L, Huang N, Bin J, Liao Y, Liao W. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis. *Cancer Lett* 2017; 395: 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.035>
- [73] Gong Z, Ma J, Su H, Guo T, Cai H, Chen Q, Zhao X, Qi J, Du J. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits angiogenesis in gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 659-670. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1242-2>
- [74] Zhang C, Liang Y, Ma MH, Wu KZ, Zhang CD, Dai DQ. Downregulation of microRNA-376a in gastric cancer and association with poor prognosis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 2010-2018. <https://doi.org/10.1159/000495820>
- [75] Mei B, Chen J, Yang N, Peng Y. The regulatory mechanism and biological significance of the SnailmiR590-VEGFR-NRP1 axis in the angiogenesis, growth and metastasis of gastric cancer. *Cell Death Dis* 2020; 11: 241. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2428-x>
- [76] Xie M, Dart DA, Guo T, Xing XF, Cheng XJ, Du H, Jiang WG, Wen XZ, Ji JF. MicroRNA-1 acts as a tumor suppressor microRNA by inhibiting angiogenesis-related growth factors in human gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018; 21: 41-54. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0721-x>
- [77] Zhu F, Wang KB, Rui L. STAT3 Activation and oncogenesis in lymphoma. *Cancers (Basel)* 2019; 12. <https://doi.org/10.3390/cancers12010019>
- [78] Wu X, Yang T, Liu X, Guo JN, Xie T, Ding Y, Lin M, Yang H. IL-17 promotes tumor angiogenesis through Stat3 pathway mediated upregulation of VEGF in gastric cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 5493-5501. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4372-4>
- [79] Zhao G, Zhu G, Huang Y, Zheng W, Hua J, Yang S, Zhuang J, Ye J. IL-6 mediates the signal pathway of JAK-STAT3-VEGF-C promoting growth, invasion and lymphangiogenesis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 1787-1795. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4544>
- [80] Zhou Y, Xia L, Liu Q, Wang H, Lin J, Oyang L, Chen X, Luo X, Tan S, Tian Y, Su M, Wang Y, Chen P, Wu Y, Liao Q. Induction of pro-inflammatory response via activated macrophage-mediated NF-κB and STAT3 pathways in gastric cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 1399-1410. <https://doi.org/10.1186/s12277-018-0748-2>
- [81] Zhang X, Tang J, Zhi X, Xie K, Wang W, Li Z, Zhu Y, Yang L, Xu H, Xu Z. miR-874 functions as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis through STAT3/VEGF-A pathway in gastric cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 1605-1617. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2748>
- [82] Krstić M, Stojanović NM, Stojnev S, Radenković G, Čukuranović Kokoris J, Mladenović B, Janković Veličković L. Interplay between STAT3, cell adhesion molecules and angiogenesis-related parameters in gastric carcinoma. does STAT3 really have a prognostic value? *Medicina (Kaunas)* 2019; 55. <https://doi.org/10.3390/medicina55060300>
- [83] Sokolova O, Naumann M. NF-κB Signaling in gastric cancer. *Toxins (Basel)* 2017; 9. <https://doi.org/10.3390/toxins9040119>
- [84] Wang N, Chang LL. Maspin suppresses cell invasion and migration in gastric cancer through inhibiting EMT and angiogenesis via ITGB1/FAK pathway. *Hum Cell* 2020; 33: 663-675. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00345-7>

- [85] Tang L, Wen JB, Wen P, Li X, Gong M, Li Q. Long non-coding RNA LINC01314 represses cell migration, invasion, and angiogenesis in gastric cancer via the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating KLK4. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 94 <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0799-9>
- [86] Chen P, Zhao D, Wang W, Zhang Y, Yuan Y, Wang L, Wu Y. High expression of RELM- α correlates with poor prognosis and promotes angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2015; 34: 77-86. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3943>
- [87] Qian CN, Pezzella F. Tumor vasculature: a sally port for inhibiting cancer cell spreading. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 52. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0322-z>
- [88] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 1745-1770. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
- [89] Zuazo-Gaztelu I, Casanovas O. Unraveling the role of angiogenesis in cancer ecosystems. *Front Oncol* 2018; 8: 248. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00248>
- [90] Zhang Y, Qu H. Expression and clinical significance of aquaporin-1, vascular endothelial growth factor and microvessel density in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21883. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021883>
- [91] Li B, Nie Z, Zhang D, Wu J, Peng B, Guo X, Shi Y, Cai X, Xu L, Cao F. Roles of circulating endothelial progenitor cells and endothelial cells in gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2018; 15: 324-330 <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7272>
- [92] Hafez NH, Tahoun NS. Expression of cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma: Relationship with clinicopathological parameters. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016; 28: 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.05.005>
- [93] Hong WG, Ko YS, Pyo JS. Clinicopathological significance and prognostic role of microvessel density in gastric cancer: A meta-analysis. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 1459-1463. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.11.001>
- [94] Zhou L, Yu L, Feng ZZ, Gong XM, Cheng ZN, Yao N, Wang DN, Wu SW. Aberrant expression of markers of cancer stem cells in gastric adenocarcinoma and their relationship to vasculogenic mimicry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4177-4183. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.10.4177>
- [95] Hosseini F, Naghavi N. Modelling tumor-induced angiogenesis: combination of stochastic sprout spacing and sprout progression. *J Biomed Phys Eng* 2017; 7: 233-256. PMID: 29082215
- [96] Palm MM, Dallinga MG, van Dijk E, Klaassen I, Schlingemann RO, Merks RM. Computational screening of tip and stalk cell behavior proposes a role for apelin signaling in sprout progression. *PLoS One* 2016; 11: e0159478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159478>
- [97] Shamloo A, Mohammadaliha N, Heilshorn SC, Bauer AL. A comparative study of collagen matrix density effect on endothelial sprout formation using experimental and computational approaches. *Ann Biomed Eng* 2016; 44: 929-941. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1416-2>
- [98] Feng X, Tonnesen MG, Mousa SA, Clark RA. Fibrin and collagen differentially but synergistically regulate sprout angiogenesis of human dermal microvascular endothelial cells in 3-dimensional matrix. *Int J Cell Biol* 2013; 2013: 231279. <https://doi.org/10.1155/2013/231279>
- [99] Dvorak HF. Tumor stroma, tumor blood vessels, and antiangiogenesis therapy. *Cancer J* 2015; 21: 237-243. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000124>
- [100] Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn* 2004; 231: 474-488. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20184>
- [101] Díaz-Flores L, Gutiérrez R, Gayoso S, García MP, González-Gómez M, Díaz-Flores L Jr, Sánchez R, Carrasco JL, Madrid JF. Intussusceptive angiogenesis and its counterpart intussusceptive lymphangiogenesis. *Histol Histopathol* 2020; 35: 1083-1103. <https://doi.org/10.14670/HH-18-222>
- [102] Ali Z, Mukwaya A, Biesemeier A, Ntzouni M, Ramsköld D, Giarellis S, Mammadzada P, Cao R, Lennikov A, Marass M, Gerri C, Hildesjö C, Taylor M, Deng Q, Peebo B, Del Peso L, Kvant A, Sandberg R, Schraermeyer U, Andre H, Steffensen JF, Lagali N, Cao Y, Kele J, Jensen LD. Intussusceptive vascular remodeling precedes pathological neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: 1402-1418. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312190>
- [103] Hlushchuk R, Riesterer O, Baum O, Wood J, Gruber G, Pruschy M, Djonov V. Tumor recovery by angiogenic switch from sprouting to intussusceptive angiogenesis after treatment with PTK787/ZK222584 or ionizing radiation. *Am J Pathol* 2008; 173: 1173-1185 <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.071131>
- [104] Ribatti D. Tumor refractoriness to anti-VEGF therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 46668-46677. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8694>
- [105] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-96. <https://doi.org/10.1126/science.275.5302.964>
- [106] Moschetta M, Mishima Y, Sahin I, Manier S, Glavey S, Vacca A, Roccaro AM, Ghobrial IM. Role of endothelial progenitor cells in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1846: 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.03.005>
- [107] Paprocka M, Kieda C, Kantor A, Bielawska-Pohl A, Dus D, Czekanski A, Heimrath J. Increased endothelial progenitor cell number in early stage of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 947-952. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000961>
- [108] Yu M, Men HT, Niu ZM, Zhu YX, Tan BX, Li LH, Jiang J. Meta-analysis of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells as prognostic factors in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 6123-6128. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.14.6123>
- [109] Ha XQ, Zhao M, Li XY, Peng JH, Dong JZ, Deng ZY, Zhao HB, Zhao Y, Zhang YY. Distribution of endothelial progenitor cells in tissues from patients with gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 1695-700 <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1944>
- [110] Pezzella F, Gatter KC. Evidence showing that tumors can grow without angiogenesis and can switch between angiogenic and nonangiogenic phenotypes. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw032>
- [111] Lugassy C, Kleinman HK, Vermeulen PB, Barnhill RL. Angiotropism, pericytic mimicry and extravascular migratory metastasis: an embryogenesis-derived program of tumor spread. *Angiogenesis* 2020;

23: 27-41. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09695-9>

[112] Kuczynski EA, Reynolds AR. Vessel co-option and resistance to anti-angiogenic therapy. *Angiogenesis* 2020; 23: 55-74. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09698-6>

[113] Hong SA, Hwang HW, Kim MK, Lee TJ, Yim K, Won HS, Sun S, Kim EY, Ko YH. High endothelial venule with concomitant high CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a favorable prognosis in resected gastric cancer. *J Clin Med* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9082628>

[114] Martinet L, Garrido I, Filleron T, Le Guellec S, Bellard E, Fournie JJ, Rochaix P, Girard JP. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 5678-5687. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0431>

[115] Martinet L, Le Guellec S, Filleron T, Lamant L, Meyer N, Rochaix P, Garrido I, Girard JP. High endothelial venules (HEVs) in human melanoma lesions: Major gateways for tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology* 2012; 1: 829-839 <https://doi.org/10.4161/onci.20492>

[116] Valdivia A, Mingo G, Aldana V, Pinto MP, Ramirez M, Retamal C, Gonzalez A, Nualart F, Corvalan AH, Owen GI. Fact or fiction, it is time for a verdict on vasculogenic mimicry? *Front Oncol* 2019; 9: 680. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00680>

[117] Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, Anisimov A, Aplin AC, Auerbach R..., Griffioen AW. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis* 2018; 21: 425-532. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9613-x>

[118] Tauchi Y, Tanaka H, Kumamoto K, Tokumoto M, Sakimura C, Sakurai K, Kimura K, Toyokawa T, Amano R, Kubo N, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Ohira M, Hirakawa K. Tumor-associated macrophages induce capillary morphogenesis of lymphatic endothelial cells derived from human gastric cancer. *Cancer Sci* 2016; 107: 1101-1109. <https://doi.org/10.1111/cas.12977>

[119] Li M, Gu Y, Zhang Z, Zhang S, Zhang D, Saleem AF, Zhao X, Sun B. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of gastric adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2010; 16: 259-266. <https://doi.org/10.1007/s12253-009-9220-7>

[120] Guo Q, Yuan Y, Jin Z, Xu T, Gao Y, Wei H, Li C, Hou W, Hua B. Association between tumor vasculogenic mimicry and the poor prognosis of gastric cancer in china: an updated systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2408645. <https://doi.org/10.1155/2016/2408645>

[121] Ren HY, Shen JX, Mao XM, Zhang XY, Zhou P, Li SY, Zheng ZW, Shen DY, Meng JR. Correlation between tumor vasculogenic mimicry and poor prognosis of human digestive cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 849-858 <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0496-3>

[122] Seftor RE, Seftor EA, Koshikawa N, Meltzer PS, Gardner LM, Bilban M, Stetler-Stevenson WG, Quaranta V, Hendrix MJ. Cooperative interactions of laminin 5 gamma2 chain, matrix metalloproteinase-2, and membrane type-1-matrix/metalloproteinase are required for mimicry of embryonic vasculogenesis by aggressive melanoma. *Cancer Res* 2001; 61: 6322-6327. PMID:11522618

[123] Lv J, Sun B, Sun H, Zhang Y, Sun J, Zhao X, Gu Q, Dong X, Che N. Significance of vasculogenic mimicry formation in gastric carcinoma. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 35-41.

<https://doi.org/10.1159/000455144>

[124] Said AH, Raufman JP, Xie G. The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 366-375. <https://doi.org/10.3390/cancers6010366>

[125] McDonald DM, Munn L, Jain RK. Vasculogenic mimicry: how convincing, how novel, and how significant? *Am J Pathol* 2000; 156: 383-388. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64740-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64740-2)

[126] Sood AK, Seftor EA, Fletcher MS, Gardner LM, Heidger PM, Buller RE, Seftor RE, Hendrix MJ. Molecular determinants of ovarian cancer plasticity. *Am J Pathol* 2001; 158: 1279-1288. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64079-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64079-5)

[127] Less JR, Skalak TC, Sevick EM, Jain RK. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. *Cancer Res* 1991; 51: 265-273. PMID: 1988088

[128] Mărgăritescu C, Simionescu C, Pirici D, Mogoantă L, Ciurea R, Stepan A. Immunohistochemical characterization of tumoral vessels in oral squamous cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2008; 49: 447-458. PMID: 19050792

[129] Fukumura D, Duda DG, Munn LL, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models. *Microcirculation* 2010; 17: 206-225. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2010.00029.x>

[130] Nagy JA, Chang SH, Shih SC, Dvorak AM, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 321-331. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253454>

[131] Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2004.12.005>

[132] Morikawa S, Baluk P, Kaidoh T, Haskell A, Jain RK, McDonald DM. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2002; 160: 985-1000. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64920-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64920-6)

[133] Birau A, Ceausu RA, Cimpean AM, Gaje P, Raica M, Olariu T. Assessment of angiogenesis reveals blood vessel heterogeneity in lung carcinoma. *Oncol Lett* 2012; 4: 1183-1186 <https://doi.org/10.3892/ol.2012.893>

[134] Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Vacca A. The structure of the vascular network of tumors. *Cancer Lett* 2007; 248: 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.06.007>

[135] Jiménez-Torres JA, Virumbrales-Muñoz M, Sung KE, Lee MH, Abel EJ, Beebe DJ. Patient specific organotypic blood vessels as an *in vitro* model for anti-angiogenic drug response testing in renal cell carcinoma. *EBioMedicine* 2019; 42: 408-419. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.026>

[136] Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular hyperpermeability, angiogenesis, and stroma generation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a006544. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006544>

[137] Tekesin K, Emin Gunes M, Tural D, Akar E, Zirtiloglu A, Karaca M, Selcukbiricik F, Bayrak S, Ozet A. Clinicopathological characteristics, prognosis and survival outcome of gastric cancer in young patients: A large cohort retrospective study. *J BUON* 2019; 24: 672-678. PMID: 31128022

- [138] Zhai Z, Zhu ZY, Zhang Y, Yin X, Han BL, Gao JL, Lou SH, Fang TY, Wang YM, Li CF, Yu XF, Ma Y, Xue YW. Prognostic significance of Borrmann type combined with vessel invasion status in advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12: 992-1004. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i9.992>
- [139] De Franco L, Marrelli D, Voglino C, Vindigni C, Ferrara F, Di Mare G, Iudici L, Marini M, Roviello F. Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to lauren histotype. *Pathol Oncol Res* 2018; 24: 393-400. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0257-8>
- [140] Gao S, Cao GH, Ding P, Zhao YY, Deng P, Hou B, Li K, Liu XF. Retrospective evaluation of lymphatic and blood vessel invasion and Borrmann types in advanced proximal gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11: 642-651. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i8.642>
- [141] Du CY, Chen JG, Zhou Y, Zhao GF, Fu H, Zhou XK, Shi YQ. Impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in stage II gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3610-3616. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i27.3610>
- [142] Zhao LY, Chen XL, Wang YG, Xin Y, Zhang WH, Wang YS, Chen XZ, Yang K, Liu K, Xue L, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. A new predictive model combined of tumor size, lymph nodes count and lymphovascular invasion for survival prognosis in patients with lymph node-negative gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 72300-72310. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11035>
- [143] Bernabeu MO, Köry J, Grogan JA, Markelc B, Beardo A, d'Avezac M, Enjalbert R, Kaeppler J, Daly N, Hetherington J, Krüger T, Maini PK, Pitt-Francis JM, Muschel RJ, Alarcón T, Byrne HM. Abnormal morphology biases hematocrit distribution in tumor vasculature and contributes to heterogeneity in tissue oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 27811-27819. <https://doi.org/10.1073/pnas.2007701117>
- [144] Hughes VS, Wiggins JM, Siemann DW. Tumor oxygenation and cancer therapy-then and now. *Br J Radiol* 2019; 92: 20170955. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170955>
- [145] Liu M, Xie S, Zhou J. Use of animal models for the imaging and quantification of angiogenesis. *Exp Anim* 2018; 67: 1-6. <https://doi.org/10.1538/expanim.17-0054>
- [146] Shimo T, Takigawa M. Cell biological assays for measuring angiogenic activities of CCN proteins. *Methods Mol Biol* 2017; 1489: 239-249. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6430-7_22
- [147] Macedo F, Ladeira K, Longatto-Filho A, Martins SF. Gastric cancer and angiogenesis: Is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? *J Gastric Cancer* 2017; 17: 1-10. <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e1>
- [148] Wang TB, Deng MH, Qiu WS, Dong WG. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1794-7; discussion 1797. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i12.1794>
- [149] Wang TB, Wang J, Wei XQ, Wei B, Dong WG. Serum vascular endothelial growth factor-C combined with multi-detector CT in the preoperative diagnosis of lymph node metastasis of gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: 180-186. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2011.01490.x>
- [150] Zhao WX, Liu ZF, Li XL, Li Z. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4192-4198. https://doi.org/10.26355/eurrev_201905_17922
- [151] Park DJ, Seo AN, Yoon C, Ku GY, Coit DG, Strong VE, Suh YS, Lee HS, Yang HK, Kim HH, Yoon SS. Serum VEGF-A and tumor vessel VEGFR-2 levels predict survival in Caucasian but not Asian patients undergoing resection for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S1508-S1515. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4790-y>
- [152] Tsirlis TD, Kostakis A, Papastratis G, Masselou K, Vlachos I, Papachristodoulou A, Nikiteas NI. Predictive significance of preoperative serum VEGF-C and VEGF-D, independently and combined with Ca19-9, for the presence of malignancy and lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 699-703. <https://doi.org/10.1002/jso.21677>
- [153] Cheng R, Yong H, Xia Y, Xie Q, Gao G, Zhou X. Chemotherapy regimen based on sorafenib combined with 5-FU on HIF-1 α and VEGF expression and survival in advanced gastric cancer patients. *Oncol Lett* 2017; 13: 2703-2707. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5769>
- [154] Han K, Claret L, Piao Y, Hegde P, Joshi A, Powell JR, Jin J, Bruno R. Simulations to predict clinical trial outcome of bevacizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with first-line gastric cancer and elevated plasma VEGF-A. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016; 5: 352-358. <https://doi.org/10.1002/psp4.12064>
- [155] Wei B, Tai Y, Tong H, Wen SL, Tang SH, Huan H, Huang ZY, Liu R, Tang YM, Yang JH, Tang CW, Gao JH. Correlations between VEGF-A expression and prognosis in patients with gastric adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10: 8461-8469. PMID: 31966698.
- [156] Dai Y, Jiang J, Wang Y, Jin Z, Hu S. The correlation and clinical implication of VEGF-C expression in microvascular density and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5741-5747. PMID: 28078045
- [157] Li X, Zhu X, Wang Y, Wang R, Wang L, Zhu ML, Zheng L. Prognostic value and association of Lauren classification with VEGF and VEGFR-2 expression in gastric cancer. *Oncol Lett* 2019; 18: 4891-899. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10820>
- [158] Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199101033240101>
- [159] Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB, Colpaert C, Marson LP, Gion M, Beliën JA, de Waal RM, Van Marck E, Magnani E, Weidner N, Harris AL, Dirix LY. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1564-1579. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00094-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00094-1)
- [160] Rada M, Lazaris A, Kapelanski-Lamoureux A, Mayer TZ, Metrakos P. Tumor microenvironment conditions that favor vessel co-option in colorectal cancer liver metastases: A theoretical model. *Semin Cancer Biol* 2021; 71: 52-64. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.09.001>
- [161] Marien KM, Croons V, Waumans Y, Sluydts E, De Schepper S, Andries L, Waelput W, Fransen E, Vermeulen PB, Kockx MM, De Meyer GR. Development and validation of a histological method to measure microvessel density in whole-slide images of cancer tissue. *PLoS One* 2016; 11: e0161496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161496>

- [162] Pavlovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Mitrovic S, Radosavljevic G, Pantic J, Arsenijevic N, Jovanovic I. Diverse expression of IL-32 in diffuse and intestinal types of gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6578273. <https://doi.org/10.1155/2018/6578273>
- [163] Oliver G, Kipnis J, Randolph GJ, Harvey NL. The lymphatic vasculature in the 21st century: Novel functional roles in homeostasis and disease. *Cell* 2020; 182: 270-296 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.039>
- [164] Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: From development to pathophysiology. *J Exp Med* 2018; 215: 35-49. <https://doi.org/10.1084/jem.20171868>
- [165] Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 159-172. <https://doi.org/10.1038/nrc3677>
- [166] Wilczak W, Wittmer C, Clauditz T, Minner S, Steurer S, Büscheck F...Schlomm T. Marked prognostic impact of minimal lymphatic tumor spread in prostate cancer. *Eur Urol* 2018; 74: 376-386. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.034>
- [167] Lund AW, Wagner M, Fankhauser M, Steinskog ES, Broggi MA, Spranger S, Gajewski TF, Alitalo K, Eikesdal HP, Wiig H, Swartz MA. Lymphatic vessels regulate immune microenvironments in human and murine melanoma. *J Clin Invest* 2016; 126: 3389-3402. <https://doi.org/10.1172/JCI79434>
- [168] Song E, Mao T, Dong H, Boisserand LSB, Antila S, Bosenberg M, Alitalo K, Thomas JL, Iwasaki A. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. *Nature* 2020; 577: 689-694. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1912-x>
- [169] Sasaki H, Morohashi S, Toba T, Seino H, Yoshizawa T, Hirai H, Haga T, Wu Y, Kijima H. Neoangiogenesis of gastric submucosa-invasive adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16: 3895-3900 <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9116>
- [170] Lu L, Wu M, Sun L, Li W, Fu W, Zhang X, Liu T. Clinicopathological and prognostic significance of cancer stem cell markers CD44 and CD133 in patients with gastric cancer: A comprehensive meta-analysis with 4729 patients involved. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5163. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005163>
- [171] Gresta LT, Rodrigues-Júnior IA, de Castro LP, Cassali GD, Cabral MM. Assessment of vascular invasion in gastric cancer: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3761-3769. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3761>
- [172] Woodham BL, Chmelo J, Donohoe CL, Madhavan A, Phillips AW. Prognostic significance of lymphatic, venous and perineural invasion after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 3296-3304. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08389-7>
- [173] Tao Q, Zhu W, Zhao X, Li M, Shu Y, Wang D, Li X. Perineural invasion and postoperative adjuvant chemotherapy efficacy in patients with gastric cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 530. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00530>
- [174] Bentolila LA, Prakash R, Mihic-Probst D, Wadehra M, Kleinman HK, Carmichael TS, Péault B, Barnhill RL, Lugassy C. Imaging of angiogenesis/vascular co-option in a murine model of brain melanoma: implications for melanoma progression along extravascular pathways. *Sci Rep* 2016; 6:23834. <https://doi.org/10.1038/srep23834>
- [175] Prieto-Vila M, Yan T, Calle AS, Nair N, Hurlley L, Kasai T, Kakuta H, Masuda J, Murakami H, Mizutani A, Seno M. iPSC-derived cancer stem cells provide a model of tumor vasculature. *Int J Mol Sci* 2017; 19: PMID: 27725898
- [176] Cojoc M, Mäbert K, Muders MH, Dubrovskaya A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: cellular and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol* 2015; 31: 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.06.004>
- [177] Lizárraga-Verdugo E, Avendaño-Félix M, Bermúdez M, Ramos-Payán R, Pérez-Plasencia C, Aguilar-Medina M. Cancer stem cells and its role in angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastrointestinal cancers. *Front Oncol* 2020; 10: 413. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00413>
- [178] Costa G, Harrington KI, Lovegrove HE, Page DJ, Chakravartula S, Bentley K, Herbert SP. Asymmetric division coordinates collective cell migration in angiogenesis. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 1292-1301. <https://doi.org/10.1038/ncb3443>
- [179] Hamm MJ, Kirchmaier BC, Herzog W. Sema3d controls collective endothelial cell migration by distinct mechanisms via Nr1p and PlxnD1. *J Cell Biol* 2016; 215: 415-430. <https://doi.org/10.1083/jcb.201603100>
- [180] Williams SP, Gould CM, Nowell CJ, Karnezis T, Achen MG, Simpson KJ, Stacker SA. Systematic high-content genome-wide RNAi screens of endothelial cell migration and morphology. *Sci Data* 2017; 4: 170009. <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.9>
- [181] Brassard-Jollive N, Monnot C, Muller L, Germain S. In vitro 3D systems to model tumor angiogenesis and interactions with stromal cells. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 594903 <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.594903>
- [182] Zhang L, Zheng F, Peng Z, Hu Z, Yang Z. A Feasible method of angiogenesis assessment in gastric cancer using 3D microvessel density. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 7813729. <https://doi.org/10.1155/2018/7813729>
- [183] Angelucci A, Delle Monache S, Cortellini A, Di Padova M, Ficorella C. "Vessels in the Storm": searching for prognostic and predictive angiogenic factors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19: <https://doi.org/10.3390/ijms19010299>
- [184] Kuczynski EA, Yin M, Bar-Zion A, Lee CR, Butz H, Man S, Daley F, Vermeulen PB, Yousef GM, Foster FS, Reynolds AR, Kerbel RS. Co-option of liver vessels and not sprouting angiogenesis drives acquired sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw030>
- [185] Sitohy B, Chang S, Sciuto TE, Masse E, Shen M, Kang PM, Jaminet SC, Benjamin LE, Bhatt RS, Dvorak AM, Nagy JA, Dvorak HF. Early actions of anti-vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor drugs on angiogenic blood vessels. *Am J Pathol* 2017; 187: 2337-2347. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.06.010>
- [186] Sitohy B, Nagy JA, Jaminet SC, Dvorak HF. Tumor-surrogate blood vessel subtypes exhibit differential susceptibility to anti-VEGF therapy. *Cancer Res* 2011; 71: 7021-7028. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1693>

[187] Gee MS, Procopio WN, Makonnen S, Feldman MD, Yeilding NM, Lee WM. Tumor vessel development and maturation impose limits on the effectiveness of anti-vascular therapy. *Am J Pathol* 2003; 162: 183-193
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63809-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63809-6)

[188] Cascone T, Herynk MH, Xu L, Du Z, Kadara H, Nilsson MB, Oborn CJ, Park YY, Erez B, Jacoby JJ, Lee JS, Lin HY, Ciardiello F, Herbst RS, Langley RR, Heymach JV. Upregulated stromal EGFR and vascular remodeling in mouse xenograft models of angiogenesis inhibitor-resistant human lung adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2011; 121: 1313-1328.
<https://doi.org/10.1172/JCI42405>

[189] Senchukova M, Kiselevsky MV. The "cavitary" type of angiogenesis by gastric cancer. Morphological characteristics and prognostic value. *J Cancer* 2014; 5: 311-319.
<https://doi.org/10.7150/jca.8716>

[190] Senchukova MA, Nikitenko NV, Tomchuk ON, Zaitsev NV, Stadnikov AA. Different types of tumor vessels in breast cancer: morphology and clinical value. *Springerplus* 2015; 4: 512.
<https://doi.org/10.1186/s40064-015-1293-z>

[191] Senchukova MA, Makarova EV, Shurygina EI, Volchenko NN. Morphological characteristics and clinical significance of different types of tumor vessels in patients with stages I-IIA of squamous cervical cancer. *J Oncol* 2020; 2020: 3818051.
<https://doi.org/10.1155/2020/3818051>

[192] Senchukova MA. Issues of origin, morphology and clinical significance of tumor microvessels in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2021; 27(48): 8262-8282.
<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i48.8262>