

Rak jasnokomórkowy nerki stanowi ok. 3 proc. wszystkich spotykanych nowotworów. W Polsce zachorowalność u mężczyzn wynosi 5/100 tys., u kobiet 2,8/100 tys. Z powodu raka nerki umiera 200 Polaków rocznie. Od kilku lat ważną rolę prognostyczną w raku jasnokomórkowym nerki odgrywa angiogeneza. Wzór naczyniowy angiogramu nerek jest wspólny dla większości przypadków raka jasnokomórkowego nerki (RCC). Wzór ten odzwierciedla wzrost liczby naczyń wewnątrz guza. Dwa badania skupiające pacjentów z rakiem nerki ograniczonym do tego narządu (stadium T1 i T2) donosiły o istotnie lepszym przeżyciu pacjentów z niską gęstością mikronaczyń (MVD). Pomiar MVD w obu badaniach dowiódł obecności niezależnego czynnika prognostycznego w multiwariantowej analizie. Najlepszy dowód na to, jak ważną rolę odgrywa angiogeneza w biologii guza pochodzi z badań wpływu proangiogennych czy antyangiogennych substancji na wzrost guza i przerzutów. Kilka czynników proangiogennych wykazało ekspresję i wzrost poziomu w RCC w porównaniu do zdrowej nerki (VEGF, bFGF, TGFB1, angiogenina). Czynniki te były badane w RCC i korelowały z MVD, wzrostem guza, stadiem choroby i przeżyciem. W modelach eksperymentalnych dużo czynników antyangiogennych blokuje wzrost guza (IL-12, endostatyna, trombospodina 1, TNP-470, analogi witaminy D₃, Kaptopril).

Słowa kluczowe: rak nerki, angiogeneza, leczenie antyangiogenne.

Celowana terapia antyangiogenna raka nerki

Targeted therapy against angiogenesis in renal cell carcinoma

Beata Obrocka, Gabriel Wcisło, Paweł Nurzyński, Jan Korniluk, Wojciech Z. Pawlak, Renata Duchnowska, Katarzyna Szarlej-Wcisło

Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny WAM, Warszawa

WPROWADZENIE

Bardzo duże znaczenie dla rozwoju guzów złośliwych ma powstawanie nowych naczyń, tzw. angiogeneza. Jest to zjawisko polegające na zaopatrzeniu tkanki nowotworowej w odpowiednią ilość tlenu i substancji odżywczych. W przypadku guzów nowotworowych o średnicy poniżej 1 mm³ dalszy wzrost zależy właśnie od tworzenia się nowych naczyń. Aktywacja komórek śródbłonna następuje wówczas, gdy równowaga pomiędzy proangiogennymi i antyangiogennymi czynnikami wewnątrz mikrośrodowiska przesunie się w kierunku proangiogennym. Głównymi związkami stymulującymi angiogenezę są cytokiny, takie jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) oraz zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF – *basic fibroblast growth factor*). Są to białkowe czynniki wzrostu, które wiążą się z przezłonowym receptorem na powierzchni komórki śródbłonna, inicjując wewnątrzkomórkową drogę transdukcji sygnału. Rezultatem tego jest aktywacja komórki [1, 2].

Wykazano korelację między poziomem cytokin angiogennych, a stopniem złośliwości wielu nowotworów. Obserwacje takie dotyczy-

ły raków sutka, przewodu pokarmowego, płuc, jajników i oczywiście raka nerki (RCC). Poza VEGF i bFGF inne ważne czynniki angiogenne – angiopoetyny dodatkowo regulują ten proces przez stabilizacyjną lub destabilizacyjną interakcję pomiędzy małymi naczyniami krwionośnymi i przyległymi perycytami [3]. Rezultatem ekspresji angiopoetyny 2 jest rozdzielenie perycytów, co może prowadzić do aktywacji komórek śródbłonna lub regresji naczynia w zależności od tego, jakie sygnały (angioindukujące czy angiohamujące) przeważają [3, 4]. Natomiast angiopoetyna 1 stabilizuje wzajemne oddziaływanie perycytów i promuje nieaktywność naczyniową [3, 5]. Znaczenie angiogenezy w biologii guza zostało dobrze poznane przez ostatnie 30 lat. Liderem tych badań jest dr Judah Folkman [6, 7]. Badania te dowodzą, że guz musi indukować wzrost naczyń krwionośnych, dostarczając sobie substancji odżywczych i tlenu oraz utrzymując dostęp do krwiobiegu jako podstawowego kroku w przerzutowej kaskadzie.

ROLA ANGIOGENEZY JAKO CZYNNIKA PROGNOSTYCZNEGO W RCC

Angiogeneza odgrywa bardzo istotną rolę w biologii raka jasno-

Renal cell carcinoma (RCC) represents 3% of all cancers diagnosed in Poland, and morbidity: 5/100 000, and 2,8/100 000 for male and female, respectively. One of the well-know prognostic factors is neo-angiogenic activity of a tumor. The parameter which is associated with this activity is microvessel density (MVD). High MVD is a poor prognostic factor for RCC patients even at early stages (T1 and T2). In contrary, low MVD significantly improved survival of patients with organ-confined RCC. Moreover, low MVD has proved to be a good independent predictive factor on multivariate analysis. Overexpression of well- characterized proangiogenic factors such as: VEGF, bFGF, TGF-B1, their correlated with high MVD and the poor prognosis. For instance, in vivo experimental systems showed that increased expression of the proangiogenic cytokines as e.g. bFGF, increased the number of metastases to the lymph nodes or liver greater than 10-fold. Although, one of the most well-characterized proangiogenic factors appeared to be VEGF. Increased levels of this molecule have been found in most hypervascular RCC. Moreover, antibodies against VEGF had influence on tumor vasculature by blocking the angiogenic activity. Tumors expressing all three isoforms of VEGF (121, 165, 189 amino acids nymbers) are more vascular and this phenomenon correlates with advanced disease. Angiogenesis remains to fight as the target for improving the results of therapeutic setting in kidney cancer. It is a long list of antiangiogenic substances that, probably, will take place in a therapy of renal cell carcinoma. Some of the substances as: IL-12, angiostatin, endostatin, TNP-470, Vit-D analogs, Captopril have been characterized, although, the list is growing rapidly. Immunotherapy with monoclonal antibodies against VEGF is still moot. Interferon - alpha is now used as the standard drug in the

komórkowego nerki. Przeprowadzone badania udowodniły wpływ angiogennych substancji na wzrost guza. Uczeni przedstawili model heteroprzeszczepu raka jasnokomórkowego, w którym ludzkie komórki raka implantowano ortotopowo do organizmu myszy. Wraz ze wzrostem ekspresji proangiogenicznej cząsteczki bFGF wzrastała liczba przerzutów do węzłów chłonnych i wątroby [8]. Oprócz bFGF wyróżnia się kilka czynników, których poziom wzrasta w RCC. Wyróżnia się tu czynnik VEGF jako podstawowy induktor dla RCC. Wzrost transkrypcji dla VEGF znaleziono w wielu bogato unaczynionych rakach jasnokomórkowych, podczas gdy w mniej powszechnych, słabo unaczynionych rakach była niska ekspresja tego czynnika [9, 10]. Funkcja VEGF jest w badaniu *in vitro* neutralizowana przez przeciwciała, tym samym blokowana jest aktywność angiogenna [11]. Wiele innych proangiogennych substancji ulega ekspresji w RCC i ma wkład w tworzenie się naczyń. Zalicza się do nich płytkowy czynnik wzrostu TGF β 1, angiogenninę, fosforylazę tymidynową. Czynniki proangiogenne ulegające ekspresji w RCC przedstawia tab. 1.

LECZENIE ANTYANGIOGENNE

Folkman wykazał w 1971 r., że zablokowanie czynników angiogennych może ograniczyć przerzuty, gdyż komórki docierają do innych miejsc organizmu właśnie naczyńmi krwionośnymi [6, 7]. Dlatego też zastosowanie cząsteczek blokujących angiogenezę wydaje się być bliskie praktycznego wykorzystania.

Wyróżnia się 2 drogi hamowania angiogenezy:

- 1) klasyczne inhibitory angiogenezy, hamujące proliferację i tworzenie nowych naczyń,
- 2) substancje, które niszczą istniejące naczynia i powodują martwicę w obrębie nowotworów.

Tab. 1. Cząsteczki proangiogenne ulegające ekspresji w raku nerki

Cząsteczki proangiogenne ulegające ekspresji w raku nerki
– VEGF [8, 9, 10],
– bFGF [28, 29],
– płytkowy czynnik wzrostu [9],
– TGF-alfa i TGF-beta 1 [30],
– angiogennina [31],
– fosforylaza tymidynowa [32],
– metaloproteinazy [33].

Tab. 2. Substancje antyangiogenne

Substancje antyangiogenne
1) endogenne:
– interferony: alfa, beta, gamma [13],
– trombospondyny 1 i 2 [14],
– czynnik płytkowy 4 [34],
– angiostatyna i endostatyna [16],
2) egzogenne:
– cytostatyki: bleomycyna, metotreksat, paklitaksel [35, 36, 37],
– antyestrogeny, takie jak tamoksyfen [38],
– antybiotyki: TNP-470 [39],
– czynniki wpływające na matrix:
a) inhibitory proteaz [40, 41],
b) przeciwciała skierowane przeciwko: integrynom [42], VEGF [42, 43],
c) antysensowne oligonukleotydy [44],
d) rozpuszczalne receptory VEGF [45, 46],
e) Captopril [46],
f) Talidomid [47],
g) analogi witaminy D ₃ [48],
h) Squalamina [49].

Lista czynników blokujących angiogenezę jest dość obszerna i zawiera naturalnie produkowane i egzogenne substancje. Tab. 2. zawiera znane substancje hamujące powstawanie naczyń krwionośnych w guzach nowotworowych. Do endogennych inhibitorów włącza się: interferony [12],

therapy of advanced RCC and response rate is expected between 15-and 20%. Although, the mechanisms of its activity are still unknown. However combining interferon-alpha with other substances, e.g. 13-cis retinoid acid, gives a better chance to obtain 30% overall response rate. Antiangiogenic therapy in case of RCC is a fledgling idea. Therefore, meticulous testing of novel substances is necessary to generate better drugs in RCC. Yet physicians must wait to improve results in order to accept this novel setting as the standard or additional modality in the therapy of RCC.

Key words: renal cell carcinoma, angiogenesis, antiangiogenic therapy.

trombospondynę 1 i 2 [13, 14], interleukinę 12 [15], angiostatynę [16] i endostatynę [17], które kolejno reprezentują fragmenty plazminogenu i kloagenu XVIII. Ekspresja inhibitorów endogennych angiogenezy przez normalne tkanki przyczynia się do naczyniowej nieaktywności w wielu typach tkanek [8].

Prowadzone są również badania nad cząsteczkami, które niszczą istniejące naczynia. Naczynia krwionośne w nowotworach są zmienione i na powierzchni tworzących je komórek znajdują się cząsteczki zwane integrynami. Integryny nie występują lub występują sporadycznie na powierzchni komórek dojrzałych naczyń. Tworząc więc cząsteczki rozpoznające integryny komórek nowotworowych można by je połączyć z substancjami powodującymi śmierć komórki. Ostatnio uczeni wytworzyli niskocząsteczkowe białka, peptydy RGD rozpoznające integryny komórek nowotworowych [18].

PRÓBY LECZENIA ANTYANGIOGENNEGO W RCC

W modelach eksperymentalnych wiele czynników antyangiogennych blokuje wzrost guza czy też przerzuty. Zalicza się do nich: endostatynę [17], IL-12 [15] oraz TNP-470 [19, 20, 21], analogi witaminy D₃ [22], kaptopril [23]. Obserwacje redukcji MVD wewnątrz guza u myszy leczonej powyższymi czynnikami sugerują, że ich właściwości antyangiogenne mogą istotnie przyczynić się do skuteczności leczenia [22, 24]. W raku jasnokomórkowym wykazano również ekspresję wszystkich 3 izoform VEGF o dł. 121, 165, 189 aminokwasów, co korelowało ze stadium zaawansowania [25]. Nadekspresja genu supresorowego VHL (*dzikiego* typu genu VHL), wiązała się z obniżeniem ekspre-

sji VEGF [26, 27]. Bieżąca literatura opisuje utratę czy inaktywację *dzikiego* typu VHL, która powszechnie występuje w raku jasnokomórkowym nerki.

WNIOSKI

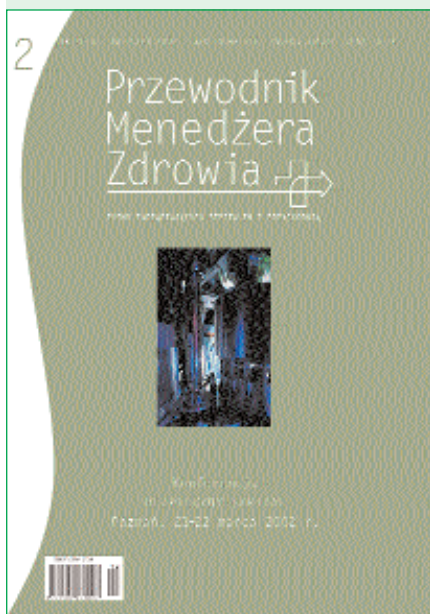
Konwencjonalne formy terapii systemowej dają słabą częstość odpowiedzi u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki. Strategia antyangiogenna odwołuje się do nowotworowego charakteru guza, ponieważ ma on bogatonaczyniową naturę. Dodatkowo czynniki antyangiogenne nie są genotoksyczne i działają wybiórczo na komórki śródbłonna w systemach doświadczalnych. Należy dodać, że biologiczna różnica pomiędzy naczyniami zdrowymi a naczyniami guza nowotworowego pozwala przypuszczać, że stosowane leczenie antyangiogenne będzie wybiórczo niszczyło patologiczne naczynia wewnątrz guza. Jednak skuteczność inhibitorów angiogenezy może być ograniczona faktem, że komórki nawet w tym samym naczyniu nowotworowym mogą się bardzo różnić. Dlatego połączenie inhibitorów angiogenezy z programami cytotoksycznymi może stać się strategią terapeutyczną w niektórych nowotworach.

PIŚMIENICTWO

1. Bussolino F, Albini A, Camussi G, Presta M, Vigeletto G, Ziche M, et al. *Role of soluble mediators in angiogenesis.* Eur J Cancer 1996; 32A (14): 241-2.
2. Ferrara N. *Vascular endothelial growth factor.* Eur J Cancer 1996; 32A (14): 2413-22.
3. Hanahan D. *Signaling vascular morphogenesis and maintenance.* Science 1997; 277 (5322): 48-50.
4. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. *Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis.* Science 1997; 277 (5322): 55-60.
5. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, et al. *Requisite role of angiopoietin-1, a li-*

- gand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87 (7): 1171-80.
6. Folkman J. *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease*. *Nat Med* 1995; 1 (1): 27-31.
 7. Folkman J. *Tumor angiogenesis*. In: *Tumor Angiogenesis* (Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, eds.), W. B. Saunders, Philadelphia 1995; pp. 206-32.
 8. Bouck N, Stellmach V, Hsu SC. *How tumors become angiogenic*. *Adv Cancer Res* 1996; 69: 135-74.
 9. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, Tobisu K, Kakizoe T, Tsukamoto T, et al. *Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis*. *Cancer Res* 1994; 54 (15): 4233-37.
 10. Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Dvorak HF, et al. *Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas*. *Am J Pathol* 1993; 143 (5): 1255-62.
 11. Siemeister G, Weindel K, Mohrs K, Barleon B, Martiny-Baron G, Marme D. *Reversion of deregulated expression of vascular endothelial growth factor in human renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein*. *Cancer Res* 1996; 56 (10): 2299-301.
 12. Sidky YA, Borden EC. *Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses*. *Cancer Res* 1987; 47 (19): 5155-61.
 13. Volpert OV, Tolsma SS, Pellerin S, Feige JJ, Chen H, Mosher DF, et al. *Inhibition of angiogenesis by thrombospondin-2*. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217 (1): 326-32.
 14. Good DJ, Polverini PJ, Rastinejad F, Le Beau MM, Lemons RS, Frazier WA, et al. *A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 (17): 6624-28.
 15. Voest EE, Kenyon BM, O'Reilly MS, Truitt G, D'Amato RJ, Folkman J, Folkman J. *Inhibition of angiogenesis in vivo by interleukin 12*. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (8): 581-6.
 16. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. *Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma*. *Cell* 1994; 79 (2): 315-28.
 17. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. *Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth*. *Cell* 1997; 88 (2): 277-85.
 18. Jain RK, Carmeliet PF. *Vessels of death or life*. *Sci Am* 2001 Dec; 285: 38-45.
 19. Fujioka T, Hasegawa M, Ogiu K, Matsusita Y, Sato M, Kubo T. *Antitumor effects of angiogenesis inhibitor O-(chloroacetyl-carbamoyl) fumagillol (TNP-470) against murine renal cell carcinoma*. *J Urol* 1996; 155 (5): 1775-78.
 20. Morita T, Shinohara N, Tokue A. *Antitumor effect of a synthetic analogue of fumagillin on murine renal carcinoma*. *Br J Urol* 1994; 74 (4): 416-21.
 21. Choi HR, Kim SC, Moon WC. *Inhibition of tumor growth and metastasis of renal cell carcinoma by angiogenesis inhibitor TNP-470*. *Proc Am Urol Assoc (Suppl.)* 1995; 153, 402A.
 22. Fujioka T, Hasegawa M, Ishikura K, Matsushita Y, Sato M, Tanji S. *Inhibition of tumor growth and angiogenesis by vitamin D₃ agents in murine renal cell carcinoma*. *J Urol* 1998; 160 (1): 247-51.
 23. Hii SI, Nicol DL, Gotley DC, Thompson LC, Green MK, Jonsson JR. *Captopril inhibits tumor growth in a xenograft model of human renal cell carcinoma*. *Br J Cancer* 1998; 77 (6): 880-3.
 24. Schirner M, Hoffmann J, Menrad A, Schneider MR. *Antiangiogenic chemotherapeutic agents: characterization in comparison to their tumor growth inhibition in human renal cell carcinoma models*. *Clin Cancer Res* 1998; 4 (5): 1331-6.
 25. Tomisawa M, Tokunaga T, Oshika Y, Tsuchida T, Fukushima Y, Sato H, et al. *Expression pattern of vascular endothelial growth factor isoform is closely correlated with tumor stage and vascularisation in renal cell carcinoma*. *Eur J Cancer* 1999; 35 (1): 133-7.
 26. Gnarr JR, Zhou S, Merrill MJ, Wagner JR, Krumm A, Papavassiliou E, et al. *Post-Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (20): 10589-94.
 27. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG, Jr., Goldberg MA. *Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (20): 10595-99.
 28. Fujimoto K, Ichimori Y, Kakizoe T, Okajima E, Sakamoto H, Sugimura T, et al. *Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in patients with renal cell carcinoma*. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180 (1): 386-92.
 29. Duensing S, Grosse J, Atzpodien J. *Increased serum levels of basic fibroblast growth factor (bFGF) are associated with progressive lung metastases in advanced renal cell carcinoma patients*. *Anticancer Res* 1995; 15 (5B): 2331-3.
 30. Wunderlich H, Steiner T, Junker U, Knofel B, Schlichter A, Schubert J. *Serum transforming growth factor-beta1 in patients with renal cell carcinoma*. *J Urol* 1997; 157 (5): 1602-3.
 31. Petri E, Feil G, Wechsel HW, Bichler K-H. *Induction of angiogenesis in renal cell carcinoma (RCC)? Investigation of regulatory cytokines and control mechanism in vivo and in vitro*. *J Urol (Suppl.)* 1997; 157, No. 4, 377.
 32. Imazano Y, Takebayashi Y, Nishiyama K, Akiba S, Miyadera K, Yamada Y, et al. *Correlation between thymidine phosphorylase expression and prognosis in human renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol* 1997; 15 (7): 2570-78.
 33. Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P, Kallerhoff M, Radzun HJ, Ringert RH. *Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma*. *J Urol* 1998; 160 (5): 1914-18.
 34. Maione TE, Gray GS, Petro J, Hunt AJ, Donner AL, Bauer SI, et al. *Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides*. *Science* 1990; 247 (4938): 77-9.
 35. Oikawa T, Hirokuni K, Ogasawara H, Katayama T, Ashino-Fuse H, Shimamura M, et al. *Inhibition of angiogenesis by bleomycin and its copper complex*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1990; 38 (6): 1790-92.
 36. Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ. *Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol*. *Cancer Res* 1997; 57 (1): 81-6.
 37. Hirata S, Matsubara T, Saura R, Tateishi H, Hirohata K. *Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by low-*

Prenumerata w 2002 r.



Zaprenumeruj Przewodnik Menedżera Zdrowia

Wydawca: **TERMEDIA**
Wydawnictwa Medyczne

W 2002 roku
ukáže się 6 numerów
Przewodnika
Menedżera Zdrowia

Cena jednego egz.: **15,00 zł**,
w prenumeracie: **14,00 zł**

Cena prenumeraty
na 2002 r.: **84,00 zł**

Pismo zarządzających szpitalami i przychodniami, udzielające praktycznych wskazówek nt. nowoczesnych metod zarządzania w służbie zdrowia, zagadnień prawnych i ekonomicznych, inwestycji, rozwiązywania problemów dotyczących ogrzewania szpitali, klimatyzacji pomieszczeń czystych, utylizacji odpadów medycznych, higieny szpitalnej oraz zaopatrzenia szpitali w sprzęt medyczny.

Wpłaty można dokonywać:
TERMEDIA sp. z o.o.
ul. Kleeberga 8, 61-615 Poznań
BZ WBK SA III Oddział Poznań
61 1090 1359 0000 0000 3505 2645

Na przekazie pocztowym proszę zaznaczyć
Przewodnik Menedżera Zdrowia

- dose methotrexate. Arthritis Rheum 1989; 32 (9): 1065-73.
38. Gagliardi A, Collins DC. *Inhibition of angiogenesis by antiestrogens*. Cancer Res 1993; 53 (3): 533-5.
 39. Kusaka M, Sudo K, Fujita T, Mauri S, Itoh F, Ingber D, et al. *Potent anti-angiogenic action of AGM-1470: comparison to the fumagillin parent*. Biochem Biophys Res Commun 1991; 174 (3): 1070-6.
 40. Twardowski P, Gradishar WJ. *Clinical trials of antiangiogenic agents*. Curr Opin Oncol 1997; 9 (6): 584-89.
 41. Pluda JM. *Tumor-associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies*. Semin Oncol 1997; 24 (2): 203-18.
 42. Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M, Reisfeld RA, Hu T, Klier G, et al. *Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels*. Cell 1994; 79 (7): 1157-64.
 43. Claffey KP, Brown LF, del Aguila LF, Tognazzi K, Yeo KT, Manseau EJ, et al. *Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by melanoma cells increases tumor growth, angiogenesis, and experimental metastasis*. Cancer Res 1996; 56 (1): 172-81.
 44. Cheng SY, Huang HJ, Nagane M, et al. *Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 93: 8502-7.
 45. Goldman CK, Kendall RL, Cabrera G, Soroceanu L, Heike Y, Gillespie GY, et al. *Paracrine expression of a native soluble vascular endothelial growth factor receptor inhibits tumor growth, metastasis, and mortality rate*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95 (15): 8795-800.
 46. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, Chesler L, Solt DB, Johnson MD, et al. *Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats*. J Clin Invest 1996; 98 (3): 671-9.
 47. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91 (9): 4082-5.
 48. Oikawa T, Hirotani K, Ogasawara H, Katayama T, Nakamura O, Iwaguchi T, et al. *Inhibition of angiogenesis by vitamin D₃ analogues (published erratum appears in Eur J Pharmacol 1990 Jul 17; 182 (3): 616)*. Eur J Pharmacol 1990; 178 (2): 247-50.
 49. Sills AK, Jr., Williams JI, Tyler BM, Epstein DS, Sipos EP, Davis JD, et al. *Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth in vivo and perturbs embryonic vasculature*. Cancer Res 1998; 58 (13): 2784-92.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Beata Obrocka**

Klinika Onkologii

CSK WAM

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

tel. (022) 681 84 37, 681 72 00