

Angiogeneza i neoangiogeneza – znaczenie w raku płuca i innych nowotworach

Angiogenesis and neoangiogenesis – the role in lung cancer and other tumors

Ewa Swidzińska, Wojciech Naumnik, Elżbieta Chyczewska

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. med. E. Chyczewska

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 414–420

Key words: angiogenesis, neoplasms

Nowe naczynia tworzone są w dwóch procesach: waskulogenezy i angiogenezy. Waskulogeneza jest to formowanie naczyń krwionośnych z hemangioblastów, które powstają w wyspach krwionośnych woreczka żółtkowego zarodka. Proces ten doprowadza do wytworzenia podstawowego splotu naczyniowego [2,7,17]. W dalszym etapie naczynia są formowane ze śródbłonna naczyń już istniejących w procesie angiogenezy (neowaskularyzacji). Proces rozwoju naczyń jest koniecznym warunkiem rozwoju i różnicowania w czasie embriogenezy, odgrywa również kluczową rolę w licznych zjawiskach fizjologicznych i patofizjologicznych. Jego zaistnienie jest odpowiedzią na procesy metaboliczne zachodzące w tkankach [2,4,11,17].

Angiogeneza odgrywa również zasadniczą rolę w rozwoju guza nowotworowego, warunkuje ona zarówno jego wzrost, jak i tworzenie przerzutów. W guzie proces ten zwiastuje początek objawów choroby nowotworowej. Wytwarzanie nowych naczyń włosowatych w guzie nowotworowym jest określane jako neoangiogeneza [5,11–13,34].

Kluczowym odkryciem, prowadzącym do rozwoju badań nad neoangiogenezą, było sformułowanie przez Folkmana w 1971 roku tezy, że wzrost guza nowotworowego i proces tworzenia przerzutów jest zależny od rozwoju naczyń. Folkman stwierdził, że większość guzów nowotworowych w fazie prewaskularnej może przetrwać *in situ* przez miesiące, a nawet lata. W tym okresie guz rzadko jest większy niż 2–3 mm i zawiera około 1 mln komórek. Komórki nowotworowe w fazie prewaskularnej mogą dzielić się szybko, podobnie jak te w fazie rozrostu unaczynionego guza, jednak bez wzrostu małych naczyń współczynnik proliferacji komórek pozostaje w równowadze z ich współczynnikiem śmierci. Stan ten trwa do czasu, aż w pewnej grupie komórek pojawi się fenotyp angiogeny. Nabycie

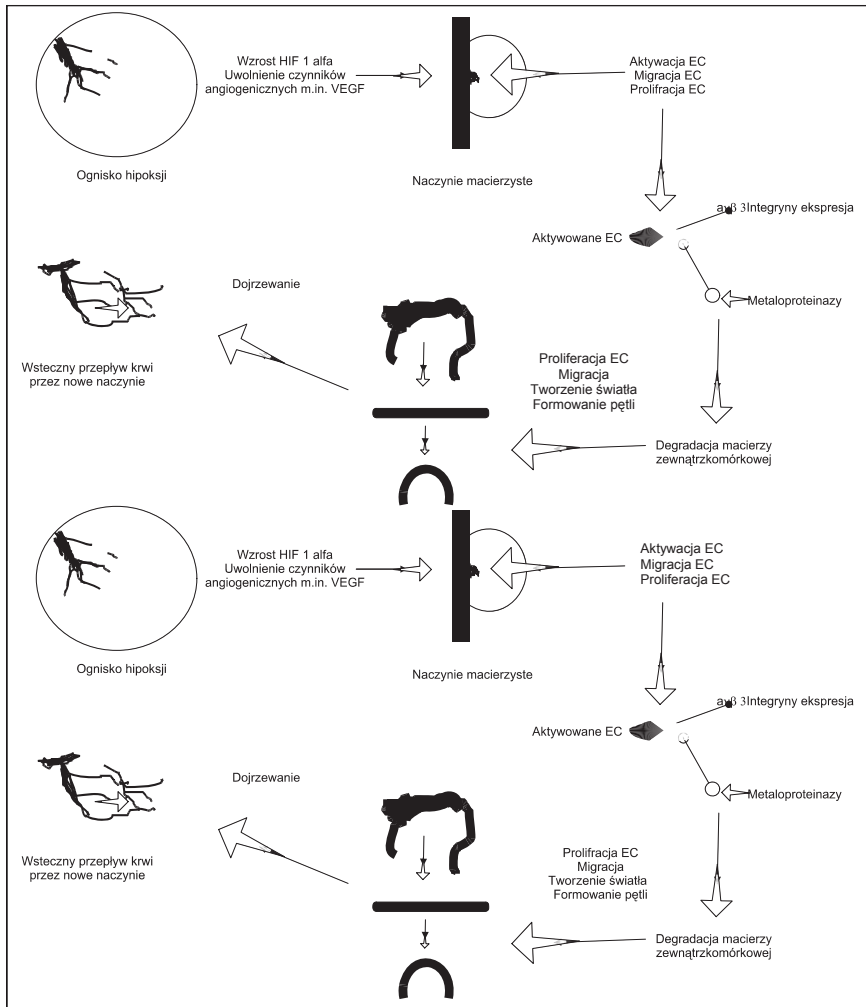
tego fenotypu następuje na skutek mutacji w protoonkogenach i genach supresorowych [13,15,34]. W warunkach fizjologicznych angiogeneza jest zjawiskiem ściśle regulowanym. Regulacji podlega zarówno lokalizacja, jak i czas trwania tego procesu [11]. W nowotworach proces angiogenezy wymyka się spod mechanizmów kontrolnych. Komórki guza nowotworowego w sposób ciągły uwalniają czynniki wzrostu o działaniu angiogenym. Początek neowaskularyzacji zwiększa wzrost guza poprzez perfuzję i działanie parakryne (wytwarzanie czynników wzrostu dla komórek nowotworowych w komórkach śródbłonna). Nadmierna produkcja czynników proangiogeny jest niewystarczająca, aby komórki guza zyskały fenotyp angiogeny. Sugeruje się, że musi dojść również do osłabienia negatywnych regulatorów czy inhibitorów wzrostu naczyń i przewagi czynników stymulujących [3,5,35].

Proces neowaskularyzacji dokonuje się w następujących etapach:

1. Aktywacja komórek śródbłonna wewnątrz istniejących naczyń, rozszerzenie macierzystych naczyń.
2. Degradacja błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej.
3. Migracja aktywowanych komórek śródbłonna z macierzystych naczyń w kierunku stymulatorów angiogenezy (małych gniazd komórek nowotworowych).
4. Proliferacja komórek śródbłonna.
5. Formowanie światła i pętli nowych naczyń.
6. Dojrzewanie, formowanie błony podstawnej, rekrutacja pericytów i w niektórych naczyniach komórek mięśni gładkich [1,3,4,16,22].

Schemat procesu aktywacji angiogenezy i jego etapy przedstawiono na rycinie 1.

Aktywację komórek śródbłonna warunkują niektóre czynniki fizyczne i humoralne (hipoksemia,

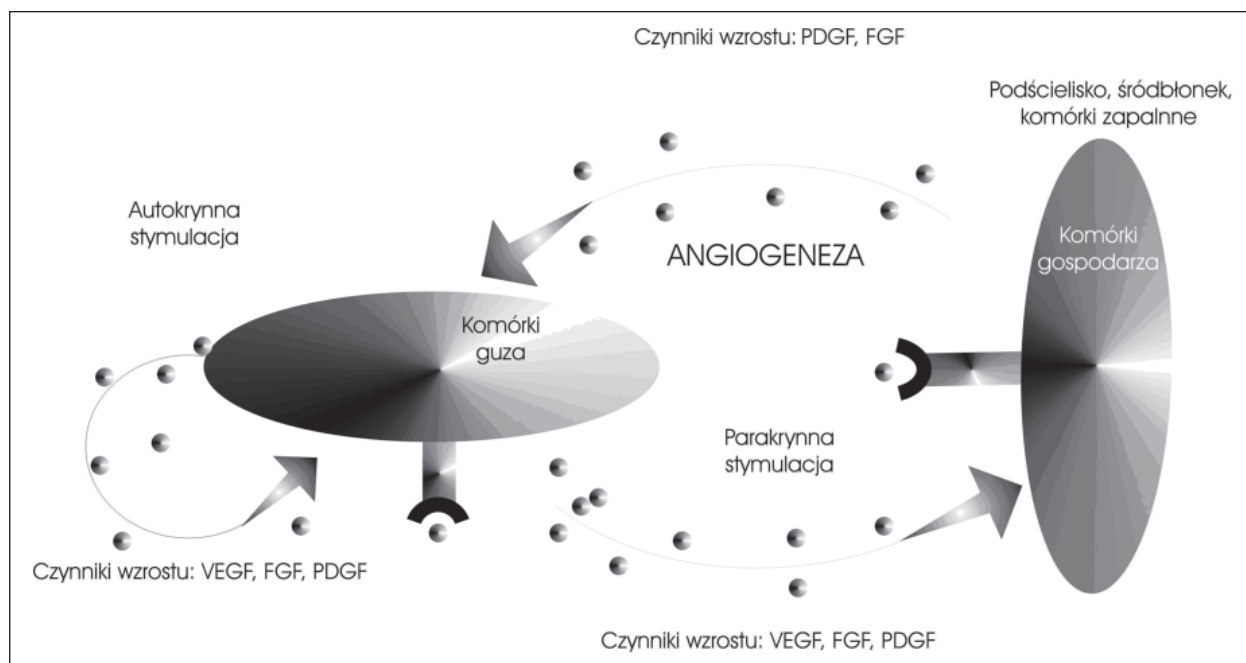


Rycina 1. Aktywacja angiogenezy i jej etapy (wg Giordano FJ [17] – modyfikacja własna). HIF 1 alfa – indukowany hipoksją czynnik 1, VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, EC – komórki śródbłonka **Figure 1.** Activation and stages of angiogenesis (modified after Giordano FJ [17]). HIF 1 alfa – hypoxia-inducible factor 1 alpha, VEGF – vascular endothelial growth factor, EC – epithelial cells

hipoglikemia, czynniki wzrostu o działaniu angiogennym). Degradacja błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej jest konieczna, by umożliwić migrację komórek śródbłonka. Jest ona wywoływana przez lokalnie aktywowane enzymy proteolityczne [17,22]. Proteoliza macierzy zewnątrzkomórkowej wytwarza produkty degradacji o działaniu chemotaktycznym, które ułatwiają migrację komórek śródbłonka i uwalniają związane w podścielisku czynniki wzrostu. Migracja komórek śródbłonka jest również ułatwana przez interakcje pomiędzy molekułami adhezyjnymi, znajdującymi się na powierzchni komórek śródbłonka (integryny $\alpha v \beta 3$, $\alpha 2 v$, E-selektyna), a specyficznymi składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej (vitronectyna, fibronectyna, laminina) [8]. Migracji komórek śródbłonka, towarzyszy ich proliferacja [21]. W stanie spoczynku cykl życiowy komórek śródbłonka przekracza 1000 dni, w czasie angiogenezy średni czas ich cyklu komórkowego wynosi 5 dni [13]. Proliferacja ma za zadanie zapewnienie ciągłości naczynia i wytworzenie jego błony wewnętrznej. W dalszym etapie dochodzi do tworzenia światła naczynia [17]. W efekcie powstają wydłużone pędy,

które łącząc się końcami, tworzą pętle kapilar. Wytwarza się błona podstawna i wbudowywane są pericyty, których zadaniem jest stabilizacja naczynia [3,22]. Komórki śródbłonka w nowo powstałych pętlach naczyniowych guza nowotworowego są nieprawidłowego kształtu, rozmiaru, mają szerokie połączenia międzykomórkowe, są nieregularne oraz mają nieszczelną błonę podstawną. Z takich naczyń wycieka plazminogen, fibrynogen i płytki krwi, co prowadzi do zewnątrzkomórkowej depozycji fibryny i wykrzepiania, organizuje się pochodząca z surowicy macierz [6]. W odróżnieniu od dobrze zorganizowanych naczyń fizjologicznych, naczynia guza nowotworowego wykazują niepełne zróżnicowanie tętniczo-żylnie i niecałkowite zróżnicowanie przestrzeni okołonaczyniowej. Przepływ krwi jest czasowo i przestrzennie zmienny [18]. W naczyniach guza obserwuje się również brak pericytów, które w warunkach fizjologicznych hamują dalsze tworzenie kapilar [21,37].

Czynniki regulujące proces neoangiogenezy są wytwarzane w komórkach guza i gospodarza [5,17,22]. Mogą być one pochodzenia: **endokrynnego** (z krążenia), **parakrynnego** (z przyległego



Rycina 2. Stymulacja parakrylna i autokrylna przez angiogeniczne czynniki wzrostu (wg McMahon G [28] – modyfikacja własna). VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, FGF – czynnik wzrostu fibroblastów, PDGF – płytkowy czynnik wzrostu
Figure 2. Paracrine and endocrine stimulation by angiogenic growth factors (modified after McMahon G [28]). VEGF – vascular endothelial growth factor, FGF – fibroblast growth factor, PDGF – platelet derived growth factor

Tabela 1. Endogenne stymulatory i inhibitory angiogenezy
Table 1. Endogenic stimulators and inhibitors of angiogenesis

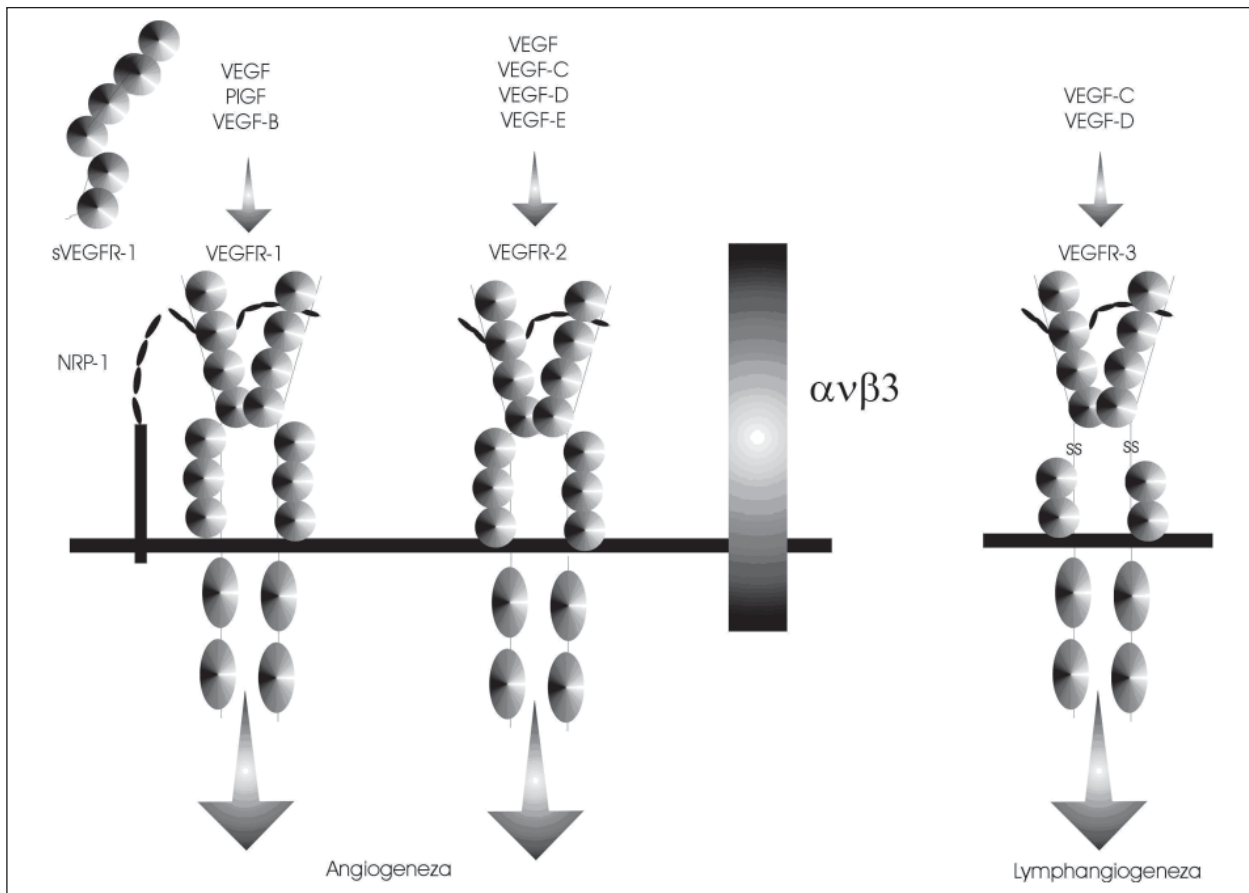
Endogenne stymulatory angiogenezy	Endogenne inhibitory angiogenezy
<ul style="list-style-type: none"> Rodzina naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu – VEGFs: VEGF A VEGF B, VEGF C, VEGF D, VEGF E; czynnik wzrostu łożyska Rodzina czynników wzrostu fibroblastów – FGFs: FGF-1 (acid FGF), FGF-2 (<i>basic</i> FGF), FGF-3, FGF-4, FGF-5, Czynnik wzrostu hepatocytów Angiogenina Angiopetyna-1 (Ang-1) Płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) Płytkowy czynnik wzrostu komórek śródbłonka (PDECGF) Interleukina-8 (IL-8) Proliferyna Insulinowy czynnik wzrostu (IGF) Prostaglandyna E (PG-E) Czynnik tkankowy (TF) Transformujący czynnik wzrostu β (TGF-β) [2,4,5,15,17,22,28] 	<ul style="list-style-type: none"> Trombospondyna-1 (TSP-1) Angiostatyna Endostatyna Restyna Wazostatyna – inhibitor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFI) N-końcowy fragment czynnika płytkowego 4 N-końcowy fragment prolaktyny Proteina zależna od proliferyny (PRP) Interferon α/β Angiopoetyna-2 (Ang-2) Fragment antytrombiny III Produkt trawienia osteopontyny [1,6,17,24]

guza, podścieliska, komórek zapalnych czy macierzy pozakomórkowej), **autokrylnego** (z samych komórek śródbłonka). Czynniki wzrostu uwalniane przez aktywowane komórki śródbłonka mogą również wywierać parakrylny efekt w stosunku do komórek nowotworowych [5,22,27,28] (ryc. 2).

Najczęściej wymieniane endogenne stymulatory i inhibitory angiogenezy przedstawiono w tabeli 1 [1,2,4–6,15,17,22,24,28].

Proces angiogenezy ułatwiają również enzymy proteolityczne macierzy zewnątrzkomórkowej, czynniki układu fibrynolizy, integryny [8,17].

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) jest najsilniejszym i najbardziej swoistym czynnikiem wzrostu komórek śródbłonka, pozbawiony jest natomiast tej aktywności w stosunku do innych typów komórek. Jest on głównym regulatorem angiogenezy i waskulogenezy [5,7,9,10,37]. Rodzina VEGF składa się z: VEGF (VEGF A), PlGF (*placenta growth factor*) – czynnika wzrostu łożyska, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i Orf virus VEGFs (VEGF-E). Cząsteczki wszystkich wymienionych czynników są dwuczłonowymi glikoproteinami [9,15,28,30,37]. W chwili obecnej wydaje



Rycina 3. Regulacja angiogenezy i limfangiogenezy przez receptory naczyńiowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (wg Veikkola T i wsp. [37] – modyfikacja własna). sVEGFR-1 – rozpuszczalny VEGF, NRP-1 – neuropilina 1, $\alpha v \beta 3$ – integryna $\alpha v \beta 3$, PlGF – czynnik wzrostu łożyska, VEGFR-1, VEGFR-2 – receptory 1 i 2 dla VEGF

Figure 3. Angiogenesis and lymphangiogenesis by vascular endothelial growth factor receptors (modified after Veikkola T at al. [37]). sVEGFR-1 – soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, NRP-1 – neuropilin-1, $\alpha v \beta 3$ – $\alpha v \beta 3$ integrin, PlGF – placenta growth factor, VEGFR-1, VEGFR-2 – VEGF 1 and 2 receptors

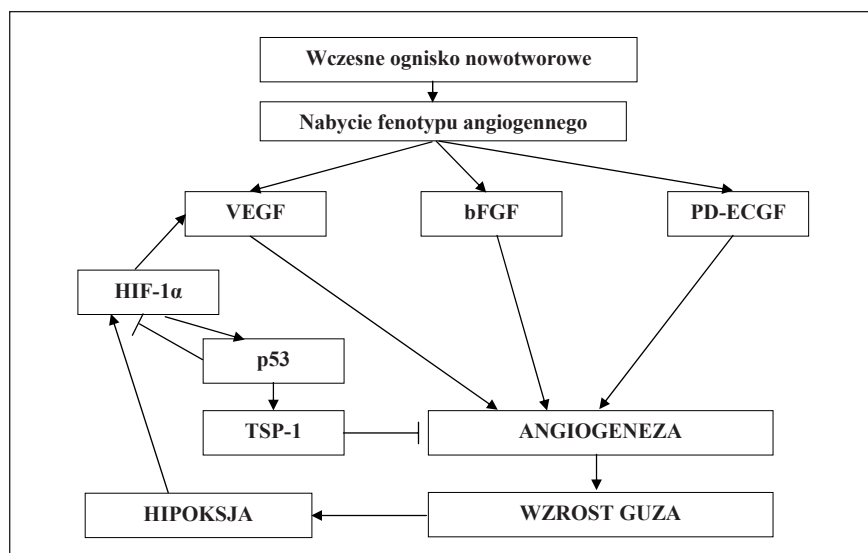
się, że najważniejszą rolę w procesach angiogenezy odgrywa VEGF-A.

Naczyńiowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu wywołuje swój biologiczny efekt poprzez łączenie się z receptorami o wysokim powinowactwie, należącymi do rodziny receptorów kinazy tyrozyny. Znane są dwa receptory VEGF, które określa się jako: VEGFR-1 (*flt/fms-like tyrosine kinase*), VEGFR-2 (KDR, *kinase insert domen-containing receptor*). U dorosłych VEGFR-1 i VEGFR-2 występują w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych, co warunkuje wybiórcze działanie VEGF na te komórki [5,9,17,30,37]. Inny receptor rodziny RTKs- VEGFR-3 (Flt-4) wiąże VEGF-C i D, jego ekspresja jest ograniczona do śródbłonka naczyń limfatycznych [28,30,36]. Stwierdzono także występowanie rozpuszczalnej formy sVEGFR-1, o wysokim powinowactwie do VEGF. Receptor ten jest w stanie hamować wywołaną przez VEGF mitogenezę i może być fizjologicznym negatywnym regulatorem działania VEGF [17,30,37] (ryc. 3).

Naczyńiowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu jest najsilniejszym induktorem zwiększonej prze-

puszczalności naczyń (działa 50 000 razy silniej od histaminy) [7,9,36]. Efekt ten powoduje wyciek białek osocza do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, prowadząc do wykrzepiania wynaczynionego fibrynogenu i organizacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Formowanie macierzy towarzyszy początkowi migracji i kiełkowania naczyń [36]. Naczyńiowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu wpływa na angiogenezę na drodze bezpośredniej (stymulacja proliferacji i migracji EC, hamowanie apoptozy w EC) i pośredniej (formowanie macierzy zewnątrzkomórkowej) [9,17,33].

Ekspresję VEGF i VEGF mRNA stwierdzono w wielu liniach komórkowych guzów nowotworowych: raku płuca, piersi, żołądka, nerek, pęcherza moczowego, jajników, trzonu i szyjki macicy, w komórkach *angiosarcoma*, *glioblastoma multiforme*. Obserwowano wyższą ekspresję VEGF mRNA w niedotlenionych komórkach przylegających do pól martwicy. W licznych badaniach wykazano obecność korelacji pomiędzy stopniem unaczynienia, złośliwością guza oraz ekspresją VEGF mRNA w różnych nowotworach: raku piersi, żołądka, nie-



Rycina 4. Indukcja angiogenezy (wg Cox G i wsp. [32] – modyfikacja własna). TSP-1 – trombospondyna 1, HIF-1 α – indukowany hipoksją czynnik 1, bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów, PD-ECGF – płytkowy czynnik wzrostu komórek śródbłonka
Figure 4. Induction of angiogenesis (modified after Cox G at al. [32]). TSP-1 – thrombospondin 1, HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1 α , bFGF – basic fibroblast growth factor, PD-ECGF – platelet-derived endothelial cell growth factor

ziarnicznym chłoniaku, drobnokomórkowym raku płuca. [5,9,14,15,19,25,26]. Podwyższone stężenia VEGF w surowicy stwierdzano u części chorych na raka: piersi, żołądka, płuca. Pacjenci z podwyższonym stężeniem VEGF w surowicy rokowali gorzej w stosunku do pacjentów z niskim stężeniem [9,23,32]. Wykazano również, że nadekspresja VEGF hamuje różnicowanie i dojrzewanie komórek dendrytycznych i wpływa w ten sposób na osłabienie odpowiedzi immunologicznej gospodarza skierowanej przeciwko rosnącemu guzowi [20].

Produkcja VEGF zależy od: hipoksji, hipoglikemii, czynników wzrostu. Ekspresja VEGF mRNA jest szybko i odwracalnie indukowana w komórkach prawidłowych i nowotworowych poddanych hipoksji. Transkrypcja VEGF mRNA jest powodowana przez wiązanie czynnika HIF-1 (HIF-1 – wzbudzony hipoksją czynnik 1) do miejsca wiążącego zlokalizowanego na promotorze VEGF [9,15,30].

Inaktywacja genów supresorowych (vHL, p53) bądź amplifikacja onkogenów (eg, src, ras) może wywoływać ekspresję genu VEGF. Obserwacja sugeruje, że mutacje w genie vHL (von Hippel-Lindau) są skojarzone ze zwiększoną angiogenezą (komórki raka nerki, śródczaszkowego hemangioblastoma). Komórki pochodzące z tych guzów wykazują zwiększoną ekspresję VEGF. Niezmieniony vHL hamuje produkcję szeregu białek indukowanych przez hipoksję. Innym genem supresorowym, potencjalnie związanym z regulacją ekspresji VEGF, jest p53 [9,10]. Sugeruje się, że hamowanie transkrypcji VEGF przez białko p53 odbywa się w sposób pośredni, poprzez czynnik HIF1 α , trombospondynę pierwszą (TSP-1), lub poprzez niezidentyfikowane jeszcze miejsce wiążące w obrębie promotora VEGF [29]. Wykazano również, że prawidłowy gen p53 zwiększa produkcję inhibitora angiogenezy

– trombospondyny-1 [5,16,30]. Schemat indukcji neoangiogenezy przedstawiono na rycinie 4.

Angiopoetyny są kolejną rodziną czynników wzrostu, podobnie jak VEGFs swoistą dla komórek śródbłonka. Receptory wzrostu tych czynników – Tie-1 i Tie-2 – znajdują się tylko na komórkach śródbłonka i niektórych komórkach progenitorowych. W chwili obecnej znane są cztery ligandy (Ang-1, Ang-2, Ang-3, Ang-4), wiążące się z receptorem Tie-2, nieznanym jest ligand Tie-1. Angiopoetyny i ich receptor Tie-2 pełnią ważną funkcję w formowaniu i utrzymaniu łożyska naczyniowego. Angiopoetyna-1 jest aktywatorem receptora Tie-2, natomiast angiopoetyna-2 jest jego antagonistą. Angiopoetyny oraz VEGFs działają skoordynowanie i spełniają uzupełniającą się rolę w rozwoju naczyń. W czasie rozwoju VEGF receptor Flk-1 promuje proliferację i różnicowanie komórek śródbłonka oraz tworzenie prymitywnych naczyń. Liganda Ang-1, działając poprzez receptor Tie-2, powoduje przebudowę prymitywnych naczyń, utrzymuje i stabilizuje dojrzałe naczynia poprzez promowanie interakcji pomiędzy komórkami śródbłonka i otaczającymi komórkami podtrzymującymi. Liganda Ang-2 działa jako alternatywna liganda Tie-2, wiąże się z Tie-2 o podobnym powinowactwie, ale konkurencyjnie antagonizuje efekty Ang-1. U dorosłych ekspresję Ang-2 stwierdza się w miejscach przebudowy naczyń, gdzie, jak się uważa, blokuje ona stabilizującą rolę Ang-1. Destabilizacja wywołana przez Ang-2 przy nieobecności VEGF prowadzi do regresji naczyń, podczas gdy destabilizacja w obecności VEGF ułatwia odpowiedź angiogenną. Stwierdzono zwiększoną ekspresję Ang-2 w komórkach nowo utworzonych naczyń wielu guzów nowotworowych. W NSCLC nadekspresja Ang-2 koreluje ze złym rokowaniem [36,37].

Znaczenie badań nad angiogenezą w klinice raka płuca

1. Ocena stopnia nasilenia neoangiogenezy poprzez oznaczanie gęstości naczyń metodą jakościową i ilościową (markery czynników regulujących angiogenezę) może być wykorzystana jako czynnik prognostyczny.
2. Oznaczanie stężeń markerów angiogenezy (czynników regulujących proces neoangiogenezy) w surowicy i innych płynach ustrojowych może być pomocne w monitorowaniu przebiegu choroby [18,32].
3. Zastosowanie inhibitorów angiogenezy w leczeniu raka płuca.

W trakcie badań klinicznych znajduje się obecnie wiele leków o działaniu antyangiogennym. Biorąc pod uwagę pochodzenie i mechanizm działania, poprzez który inhibitor angiogenezy wywołuje swój efekt terapeutyczny, można wyróżnić sześć grup ewentualnych leków:

- a) naturalne, endogenne inhibitory angiogenezy: Angiostatyna, Restyna, Trombospondyna-1;
- b) leki przerywające funkcje dzielących się komórek śródbłonna: Fumagilin, syntetyczny analog TNP-470, Ovalicin, Comretastatin A-4;
- c) leki hamujące szerzenie się nowych naczyń w otaczających tkankach: (inhibitory metaloproteinaz: Marimastat, Bay 12-9556, Prinomastat, Neovastat);

d) środki blokujące działanie kluczowych czynników angiogennych:

- przeciwciała monoklonalne przeciwko VEGF, inhibitor receptora VEGFR-2 (Flk-1)KDR,
- (SU 5416), inhibitor receptora PDGF-(SU 101), inhibitor przekazywania sygnału receptory: FLK-1/KDR, PDGFR, FGFR5;

e) przeciwciała zaburzające funkcję integryn $\alpha\beta 3$ (hamujące migrację oraz indukujące apoptozę EC);

f) leki o nieznanym mechanizmie hamowania angiogenezy: Thalidomid [1,6,24,35].

W chwili obecnej najbardziej obiecujące jest zastosowanie inhibitorów VEGF w leczeniu niektórych nowotworów (zaawansowanego raka jelita grubego, niepłaskonabłonkowego NSCLC, raka nerki, piersi, trzustki). W badaniu klinicznym II fazy, dotyczącym stosowania bevacizumabu (przeciwciała przeciwko VEGF) łącznie z chemioterapią (carboplatyna + paklitaksel) u osób w IV stadium NSCLC, stwierdzono, że u chorych na raka płaskonabłonkowego częściej może się rozwijać zagrażające życiu krwioplucie. Dlatego pacjenci z tego typu rakiem zostali wykluczeni z dalszych badań. Pomimo to w badaniu tym stwierdzono, że stosowanie jako pierwszy rzut leczenia bevacizumabu łącznie z chemioterapią (carboplatyna + paklitaksel) istotnie wydłużyło czas przeżycia oraz czas do progresji u chorych w IV stadium NSCLC [38].

Piśmiennictwo

1. Auerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmac Ther* 1994;63:265–311.
2. Battegay EJ. Angiogenesis mechanistic insights, neovascular diseases. *Mol Med* 1995;73:333–346.
3. Boratyński J, Boratyńska M. Nowotworowe czynniki angiogenne. *Postępy Hig Med Dośw* 1988;42:444–456.
4. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;63:89–95.
5. Cox G i wsp. Angiogenesis and non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;27:81–100.
6. Denekamp J. The tumor microcirculation as a target in cancer therapy: a clearer perspective. *Eur J Clin Invest* 1999;29:733–736.
7. Dvorak HF. VPF/VEGF and the angiogenic response. *Semin Perinatol* 2000;24:75–78.
8. Eliceiri BP, Cheresh DA. The role of α integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest* 1999;103:1227–1230.
9. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney International* 1999;56:794–814.
10. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev* 1997;18:4–25.
11. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:10931–10934.
12. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27–31.
13. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333:1757–1762.
14. Fontanini G i wsp. A high vascular count and overexpression of vascular endothelial growth factor are associated with unfavourable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:558–563.
15. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2001;278–290.
16. Giatromanolaki A i wsp. Vascular endothelial growth factor, wild-type p53, and angiogenesis in early operable non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:3017–3024.
17. Giordano FJ. Angiogenesis: mechanisms, modulation, and targeted imaging. *J Nucl Cardiol* 1999;6:664–671.
18. Hesselius P i wsp. VEGF measured in serum and its correlation to clinical parameters in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;29:S255.
19. Imoto H i wsp. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1007–1014.
20. Inoshima N i wsp. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on

the prognosis of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3480–3486.

21. Juczevska M i wsp. Endothelial cells and angiogenesis intensity in lung cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39:253–258.

22. Juczevska M i wsp. Udział komórek tucznych w angiogenezie. *Postępy Biologii Komórki* 2000;27,3: 343–358.

23. Kaya A i wsp. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. *Respir Med* 2004;98:632–636.

24. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 2000;21:505–515.

25. Liao M i wsp. Vascular endothelial growth factor and other biological predictors related to the postoperative survival rate on non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33: 125–132.

26. Lucchi M i wsp. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1105–1110.

27. Masood R i wsp. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is autocrine growth factor for VEGF receptor-positive human tumors. *Blood* 2001;98:1904–1913.

28. McMahon G. VEGF Receptor Signaling in tumor Angiogenesis. *Oncologist* 2000;5:3–10.

29. Mukhopadhyay D, Tsiokas L, Sukhatme VP. Wild-type p53 and v-Src exert opposing influences on human Va-

scular Endothelial Growth Factor Gen expression. *Cancer Res* 1995;55:6161–6165.

30. Neufeld G i wsp. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9–18.

31. Niklińska W i wsp. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in non-small cell lung cancer (NSCLC): association with p53 gene mutation and prognosis. *Lung Cancer* 2001;34:S59–S64.

32. Park SH, Lee SS. The relationship between serum VEGF concentration and prognosis of lung cancer. *Korean J Intern Med* 2003;18:207–211.

33. Pinedo HM, Slamon DJ. Translation Research: The role of VEGF in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000;5:1–2.

34. Rak J, Yu JL, Kerbel RS, Coomber BL. What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors. *Cancer Res* 2002;62:1931–1934.

35. Rosen L. Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials. *Oncologist* 2000;5:20–27.

36. Tanaka F i wsp. Expression of angiopoietins and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2002;62(23):7124–7129.

37. Veikkola T i wsp. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000;60: 203–212.

38. Yano S i wsp. Current status and perspective of angiogenesis and antivascular therapeutic strategy: non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2005;11(2):73–78.

Wpłynęła: 9.08.2006 r.

Adres: Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Białymstoku