

**Stanisław Szala**

Zakład Biologii Molekularnej Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach

# Rola leków antyangiogennych w wielolekowej terapii nowotworów

The role of antiangiogenic agents in multidrug cancer therapy

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. Stanisław Szala  
Zakład Biologii Molekularnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15,  
44-101 Gliwice  
tel.: (032) 278 98 79  
e-mail: sszala@io.gliwice.pl

**STRESZCZENIE**

Wiele danych wskazuje na to, że nowotwory nie mogą się rozwijać bez własnej sieci naczyń krwionośnych i limfatycznych. Zahamowanie procesów powstawania tej sieci — głównie angiogenezy — może powodować śmierć komórek nowotworowych. Obserwacje te stały się podstawą nowej strategii terapeutycznej: terapii antyangiogennej. Skutecznymi lekami antyangiogennymi okazały się leki hamujące aktywność naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGF) oraz ich receptorów (VEGFR-1, 2, 3). Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wskazują, że leczenie antyangiogenne może być istotnym elementem terapii wielolekowej, której celem są zarówno komórki nowotworowe, jak i komórki śródbłonkowe naczyń nowotworowych. W pracy przedstawiono zalety i niektóre ograniczenia terapii wielolekowej.

**Słowa kluczowe:** leki antyangiogenne, terapia wielolekowa**ABSTRACT**

Several data indicate that a solid neoplastic tumor cannot grow beyond certain dimensions without developing its own network of blood and lymphatic vessels. Thus, inhibition of vascularization causes death of cancer cells. Such observations have led to novel cancer therapeutic approach called antiangiogenic strategy. This strategy relies mainly on using vascular-endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, as well as inhibitors blocking activity of its receptors (VEGFR-1, 2, 3), i.e. the primary factors and receptors taking part in angio- and lymphangiogenesis. Preclinical studies and clinical trials have demonstrated that antiangiogenic therapeutic approach might become an essential component of multidrug cancer therapy capable of targeting both neoplastic cells and endothelial cells of cancerous blood vessels. The paper discusses advantages of multidrug therapy approach, as well as its inherent drawbacks.

**Key words:** antiangiogenic drugs, multidrug therapy

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 1–7

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
Tom 4, nr 1, 1–7  
Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

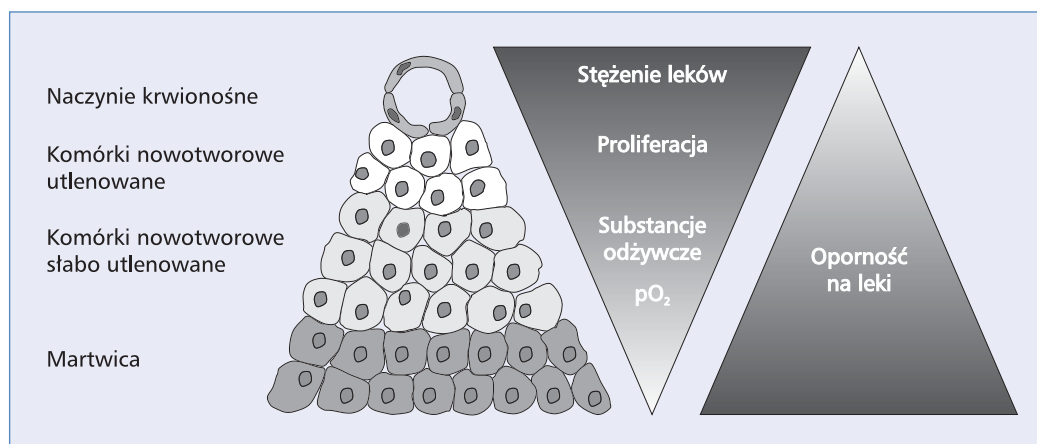
**Wstęp**

Powstanie w guzach nowotworowych sieci naczyń krwionośnych i limfatycznych obecnie uważa się za warunek *sine qua non* progresji nowotworowej: nowotwory nie mogą się bowiem rozwijać bez własnej sieci naczyń krwionośnych i limfatycznych [1–4].

W początkowej fazie progresji komórki nowotworowe tworzą awaskularne skupiska (raki *in situ*). Średnica tych skupisk nie przekracza 1–1,5 mm. Do komórek nowotworowych wszystkie niezbędne składniki (tlen, substan-

cje odżywcze, czynniki wzrostu) docierają drogą dyfuzji. Dalszy rozwój guzów nowotworowych wymaga utworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych i limfatycznych. Sieć naczyń krwionośnych ułatwia zaopatrzenie komórek w substancje odżywcze i poprawia utlenowanie komórek nowotworowych znajdujących się w sąsiedztwie naczyń nowotworowych.

Naczynia nowotworowe różnią się jednak od naczyń prawidłowych. Mają charakter naczyń niedojrzałych: ich komórki śródbłonkowe intensywnie się dzielą. Architektura naczyń nowotworowych jest chaotyczna. Same



**Rycina 1. Rozkład komórek nowotworowych wokół naczynia krwionośnego. Na rycinie przedstawiono także zależność między stopniem utlenowania komórek nowotworowych a stężeniem leków i opornością komórek na leki**

**Figure 1. Layout of neoplastic cells in the vicinity of blood vessels. Relationship between cancer cells' oxygenation status vs. drug concentration and drug resistance is demonstrated**

naczynia są przepuszczalne, a przepływ krwi w nich jest wyraźnie spowolniony.

W zależności od odległości komórek nowotworowych od naczyń różny jest też ich stopień utlenowania. Komórki znajdujące się blisko naczyń są dobrze utlenowane, a komórki znajdujące się dalej są słabo utlenowane. Niektóre z nich ulegają martwicy (ryc. 1). W komórkach coraz dalej położonych od światła naczyń maleje zdolność do proliferacji i wzrasta oporność na leki.

Wiele danych wskazuje, że naczynia krwionośne i limfatyczne stanowią istotny strukturalny element mikrośrodowiska umożliwiającego dalszą progresję nowotworową [5].

W powstawaniu unaczynienia guzów nowotworowych ważną rolę odgrywają naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz ich receptory [6, 7]. Czynniki VEGF biorą udział nie tylko w powstawaniu naczyń krwionośnych i limfatycznych czy też mobilizacji ze szpiku prekursorów komórek śródbłonkowych, mają swój udział także w powstawaniu przerzutów [8–9].

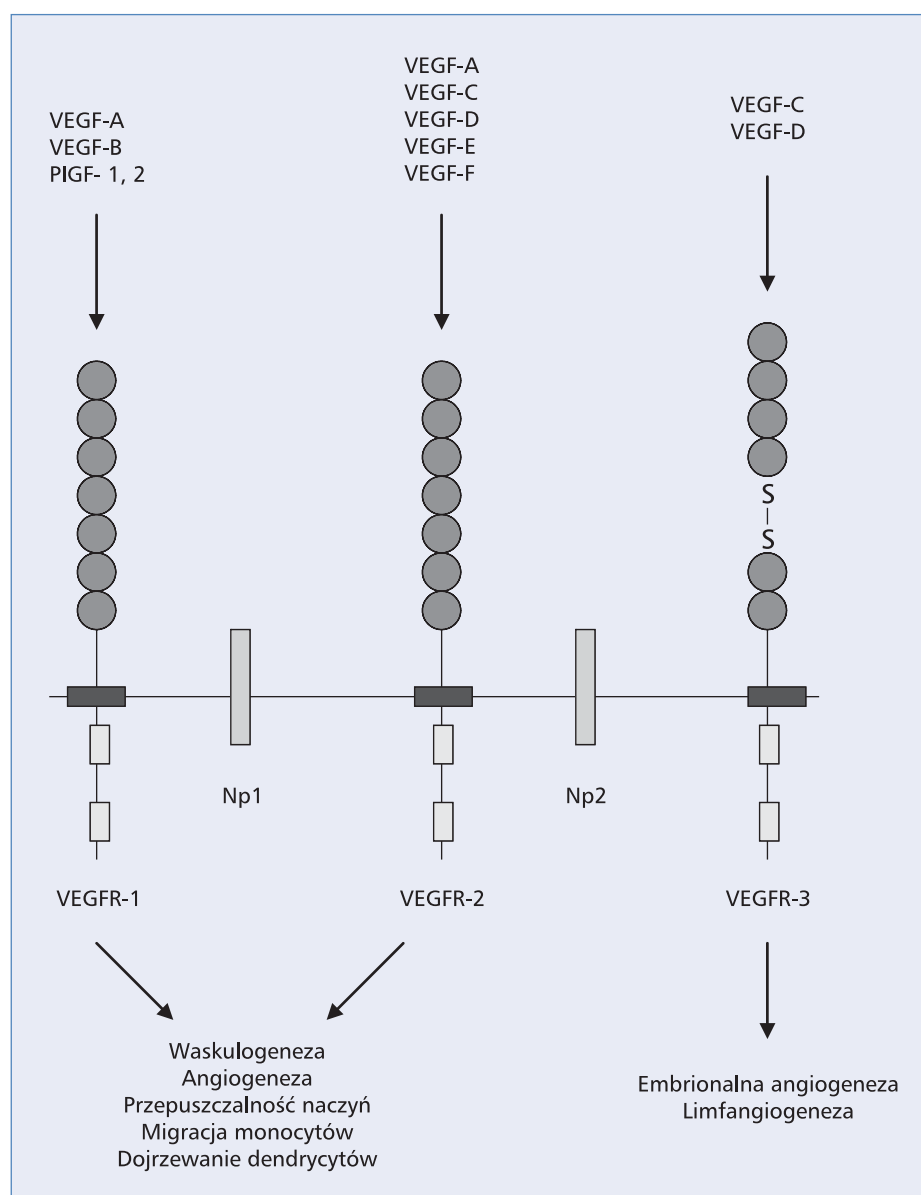
Jeden z czynników VEGF (VEGF-A) odgrywa rolę w powstawaniu tolerancji immunologicznej; między innymi hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych biorących udział w prezentacji antygenów efektorowym limfocytom T [10].

Wiele danych doświadczalnych wskazuje, że inhibitory aktywności czynników VEGF oraz ich receptorów mogą stać się istotnym składnikiem terapii wielolekowej, której celem są zarówno komórki nowotworowe, jak i komórki śródbłonkowe naczyń nowotworowych [7, 11]. W tym krótkim artykule wskazano na niektóre zalety oraz ograniczenia tak zaprojektowanej terapii wielolekowej.

### Czynniki VEGF i ich receptory w powstawaniu naczyń krwionośnych

Powstawanie naczyń krwionośnych i limfatycznych to złożone i skomplikowane procesy [12]. Bierze w nich udział wiele różnych czynników. Wśród nich główną rolę odgrywają czynniki VEGF i ich receptory. Rodzinę czynników VEGF tworzą VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F oraz czynniki wzrostu łożyska 1 i 2 (PlGF-1 i 2, *placental growth factor*) [6]. Czynniki VEGF-A, VEGF-B, VEGF-E, VEGF-F, PlGF biorą udział w powstawaniu naczyń krwionośnych, a czynniki VEGF-C, VEGF-D — głównie naczyń limfatycznych [6, 13]. Istnieją 3 receptory tych czynników: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Receptorom tym towarzyszą receptory neuropiliny 1 (Np1) i neuropiliny 2 (Np2). Neuropiliny te są receptorami semaforów, czynników ukierunkowanego wzrostu aksonów. W angiogenezie i limfangiogenezie odgrywają raczej rolę koreceptorów: ułatwiają wiązanie ligandów przez właściwe receptory, czyli receptory VEGFR-1, 2, 3. Koreceptor Np1 oddziałuje z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, a Np2 z receptorem VEGFR-3 [14]. Neuropilina 1 bierze udział w przyłączaniu takich ligandów, jak VEGF-A, VEGF-B, VEGF-E i PlGF, a Np2 we wiązaniu VEGF-A, VEGF-C i VEGF-D oraz PlGF. Receptory VEGFR-1 i VEGFR-2 odgrywają istotną rolę w powstawaniu naczyń krwionośnych, natomiast VEGFR-3 w powstawaniu naczyń limfatycznych. Na rycinie 2 przedstawiono relacje między podstawowymi czynnikami VEGF a ich receptorami i koreceptorami.

Czynniki PlGF oraz VEGF-B to ligandy receptora VEGFR-1 [13]. Czynniki VEGF-A wiąże się zarówno



**Rycina 2. Podstawowe naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu (VEGF) oraz ich receptory (VEGFR) i koreceptory. Przedstawiono także końcowe procesy aktywacji receptorów**

**Figure 2.** Basic vascular-endothelial growth factors (VEGF) and their receptors (VEGFR) as well as coreceptors. Final stages of receptors' activation are shown

z receptorami VEGFR-1, jak i VEGFR-2, natomiast czynnik VEGF-C i VEGF-D z receptorami VEGFR-2 oraz VEGFR-3. Czynniki VEGF-E i VEGF-F wiążą się tylko z receptorem VEGFR-2 (zob. ryc. 2).

Naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu są wytwarzane przez różne komórki, natomiast receptory dla nich znajdują się głównie na powierzchni komórek śródbłonkowych naczyń krwionośnych (VEGFR-1 i VEGFR-2) i limfatycznych (VEGFR-3).

Receptory VEGFR-1 mogą znajdować się także na monocytach/makrofagach, komórkach dendrytycznych,

osteoblastach, perycytach i trofoblastach [13]. Receptory VEGFR-2 zidentyfikowano w komórkach nerwowych, osteoblastach, niektórych komórkach trzustki i megakariocytach, a VEGFR-3 także w monocytach/makrofagach. Ponadto VEGFR-1 i VEGFR-2 znajdują się również na niektórych komórkach nowotworowych: VEGFR-1 w rakach piersi, dwunastnicy, płuc, trzustki, prostaty, czerniakach, a VEGFR-2 w niektórych białaczkach.

Główny czynnik proangiogenny — VEGF-A — występuje w postaci kilku izoform (liczących 121, 165, 189,

206 aminokwasów) [7]. Izoformy, warianty molekularne, powstają w wyniku różnego składowania sekwencji kodujących (eksonów) w procesie tak zwanego alternatywnego splicingu. Inne izoformy (np. 110, 113 czy 154) występują dużo rzadziej niż cztery izoformy podstawowe.

Receptory VEGFR-1, 2, 3 mają podobną strukturę domenową [13, 15]. Receptory VEGFR-1 i VEGFR-2 posiadają 7 domen podobnych do immunoglobulin, domenę transmembranową (przez błonową) oraz domenę enzymatyczną: kinazę tyrozynową z 70-aminokwasową insercją. Druga domena immunoglobulinowa jest domeną wiążącą ligand (VEGF). Domeny (4–7) biorą udział w dimeryzacji receptorów. Receptor VEGFR-3 różni się od pozostałych receptorów brakiem domeny 5. W trakcie biosyntezy domena ta ulega enzymatycznej degradacji, a rozdzielone łańcuchy peptydowe domen 4 i 6 są łączone ze sobą wiązaniami siarczkowymi (ryc. 2).

Receptor VEGFR-1 odgrywa rolę w procesach:

- migracji monocytów;
- dojrzewania komórek dendrytycznych;
- rekrutacji progenitorowych komórek śródbłonkowych;
- powstawania przerzutów [VEGFR-1 odgrywa rolę w aktywacji metaloproteiny 9 (MMP-9, *metaloproteinase*) oraz mobilizacji komórek hematopoetycznych ze szpiku i w tworzeniu tak zwanych premetastatycznych niszy].

Natomiast receptor VEGFR-2 bierze udział między innymi w:

- angiogenezie;
- waskulogenezie;
- przepuszczalności naczyń.

Receptor VEGFR-3 odgrywa główną rolę w:

- limfangiogenezie;
- embrionalnej angiogenezie.

### Podstawowe leki rozpoznające i hamujące aktywność czynników VEGF i ich receptorów

Spośród wielu przebadanych inhibitorów angiogenezy — potencjalnych leków antyangiogennych — najbardziej skuteczne są te, które bezpośrednio hamują aktywność czynnika VEGF-A oraz jego receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 [7]. Czynniki, które działają na VEGF-A, to głównie swoiste przeciwciała (np. bewacizumab i ranibizumab), a także tak zwane pułapkowe receptory wiążące ten czynnik (VEGF-TRAP). Inhibitorami VEGF mogą być też aptamery (krótkie peptydy) inaktywujące VEGF (np. pegaptanib) (ryc. 3). Receptory (VEGF-1 i VEGF-2) mogą być inaktywowane przez swoiste przeciwciała lub przez tak zwane

niskocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych. Niskocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych blokują wiązanie cząsteczek ATP przez aktywne centra kinaz.

Niskocząsteczkowe inhibitory nie są tak swoiste jak leki w postaci przeciwciał. Inhibitory te rozpoznają i działają na szereg białek mających podobne lub identyczne centra aktywne. Na przykład sorafenib jest inhibitorem kinazy VEGFR-2, VEGFR-3, Raf, PDGFR, KIT, RET. Sunitib jest inhibitorem kinaz VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KIT, FLT3, a vatalanib inhibitorem kinaz VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR $\beta$ , KIT [16].

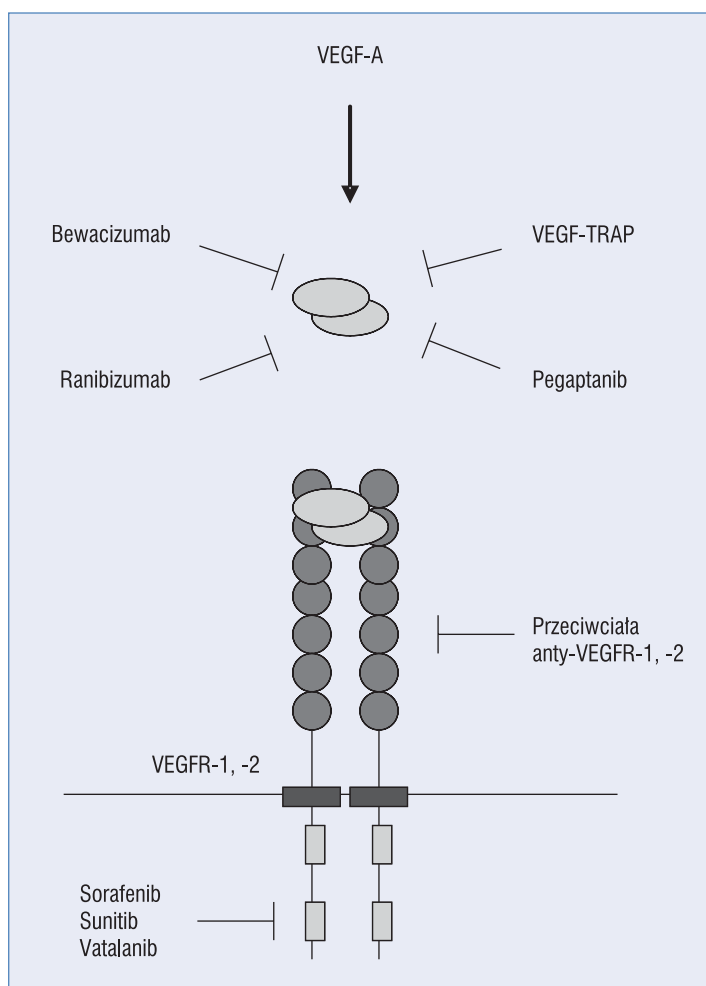
Zahamowanie aktywności czynników wzrostu VEGF lub zablokowanie aktywności ich receptorów hamuje ścieżki sygnałowe w komórce i prowadzi do zahamowania proliferacji komórek śródbłonkowych oraz do indukcji w tych komórkach śmierci apoptotycznej. Za falą apoptoz komórek śródbłonkowych ma postępować fala apoptoz komórek nowotworowych [17].

Jak dotąd nie poznano dobrze mechanizmów działania leków antyangiogennych. Przypuszcza się, że w nowotworach poddanych działaniu leków antyangiogennych powstaje tak zwany angiogeny stan uśpienia [18]. W nowotworach tych ma dochodzić do stanu równowagi między czynnikami pro- i antyangiogennymi. Proces powstawania naczyń jest zahamowany, a w komórkach nowotworowych apoptoza dominuje nad ich zdolnością do proliferacji.

Niektóre dane wskazują na to, że leki antyangiogenne mogą „normalizować” naczynia [19]. „Znormalizowane” naczynia krwionośne przypominają naczynia prawidłowe. Są one mniej przepuszczalne. Zwiększa się w nich szybkość przepływu krwi i wzrasta utlenowanie komórek nowotworowych znajdujących się w ich sąsiedztwie. W przeciwieństwie do komórek nieutlenowanych utlenowane komórki nowotworowe są lepszym celem zarówno chemioterapii, jak i radioterapii.

Leki antyangiogenne mają także działać na krążące w krwiobiegu prekursorzy komórek śródbłonkowych i hamować waskulogenezę [20].

Wyniki ostatnich badań ujawniają nowe właściwości leków antyangiogennych [21]. Inaktywacja czynnika VEGF-A, czynnika immunosupresyjnego, który hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych i wpływa na nadczynność regulatorowych T<sub>reg</sub> (limfocytów wyciszających odpowiedź immunologiczną), może prowadzić do zniesienia stanu tolerancji immunologicznej względem komórek nowotworowych [22, 23]. Wpływ na pojawiającą się odpowiedź immunologiczną, spowodowaną lekami antyangiogennymi, mogą mieć także dodatkowe modulatory odpowiedzi immunologicznej, takie jak na przykład czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granu-*



**Rycina 3.** Miejsce wiązania i działania różnych inhibitorów hamujących aktywność naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGF) i receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2. Leki, takie jak bevacizumab, inaktywują VEGF, przeciwciała anti-VEGFR-1, -2 blokują receptory VEGFR-1, -2, niskocząsteczkowe inhibitory podobne do sorafenibu hamują domenę kinazy tyrozynowej receptorów VEGFR-1, -2, -3

**Figure 3.** Binding site and action for various factors inhibiting of vascular-endothelial growth factors (VEGF) as well as VEGFR-1 and VEGFR-2 receptors. Drugs such as Bevacizumab inactivate VEGF; anti-VEGFR-1 and -2 antibodies block VEGFR-1 and -2 receptors; low-molecular-weight inhibitors like Sorafenib inhibit tyrosine kinase domain of VEGFR-1, -2 and -3 receptors

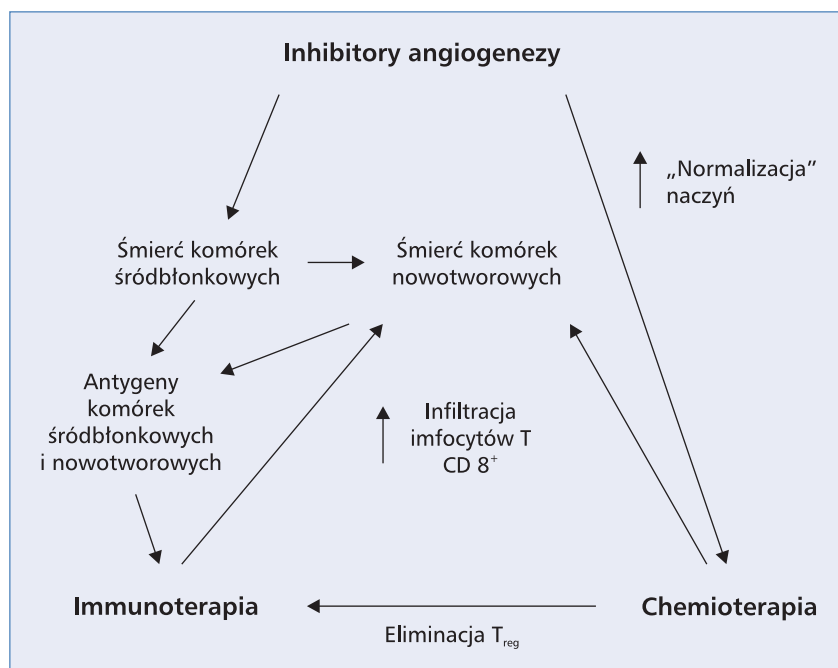
*locyte macrophage colony stimulating factor*) [24]. Czynnik ten ma stymulujący wpływ na komórki prezentujące antygeny: komórki dendrytyczne i makrofagi. Wiele badań przedklinicznych i klinicznych poświęcono ocenie skuteczności kombinacji leków działających na różne cele terapeutyczne: na komórki nowotworowe i komórki śródbłonkowe naczyń [25–27].

## Terapia wielolekowa

Badano kombinacje leków antyangiogennych, leków przeciwnowotworowych oraz radioterapii [28].

Analizy tych doświadczeń mają doniosłe konsekwencje [11, 29]. Wskazują one bowiem, że:

- monoterapia anti-VEGF jest dużo mniej skuteczna niż terapia wielolekowa (anti-VEGF + klasyczna chemioterapia);
- w terapii wielolekowej nie można zastąpić przeciwciała anti-VEGF niskocząsteczkowymi inhibitorami (inhibitory te są dużo mniej skuteczne niż przeciwciała anti-VEGF);
- w terapii wielolekowej skuteczne są kombinacje różnych inhibitorów kinaz działających na różne receptory znajdujące się na komórkach nowotworowych i komórkach śródbłonkowych.



Rycina 4. Model terapii wielolekowej. W modelu tym widoczne jest współdziałanie klasycznych leków chemioterapeutycznych z inhibitorami angiogenezy oraz z lekami modulującymi odpowiedź immunologiczną

Figure 4. Model of multidrug therapy demonstrating cooperation of classical chemotherapeutics with angiogenesis inhibitors and drugs modulating immune response

Celem terapii skojarzonej mogą być nie tylko komórki nowotworowe i komórki śródbłonkowe naczyń, ale również niektóre komórki układu immunologicznego [22, 23] (ryc. 4). Leki antyangiogenne, obniżając stężenie immunosupresyjnego czynnika VEGF lub blokując receptor VEGFR-2, stymulują infiltrację guzów nowotworowych przez efektorowe limfocyty T oraz zmniejszają liczebność regulatorowych limfocytów  $T_{reg}$  ( $CD4^+CD25^+$  Foxp3). Te ostatnie limfocyty mają duży wpływ na stężenie limfocytów T i upośledzenie reakcji odpornościowych [10]. Również niektóre chemioterapeutyki (np. cyklofosfamid) mogą brać udział w eliminacji limfocytów  $T_{reg}$ . Działanie leków antyangiogennych i leków przeciwnowotworowych może więc prowadzić do pojawienia się dodatkowych reakcji odpornościowych. Reakcje te mogą być wzmocnione działaniem takich adiuwantów, jak cytokiny: interleukina 12 (IL-12, *interleukin*) czy GM-CSF [24, 30].

Omawiając zalety terapii skojarzonej, należy także wspomnieć o niektórych jej ograniczeniach. Stosowanie w terapii kombinacji leków antyangiogennych i leków przeciwnowotworowych stwarza wiele dodatkowych komplikacji. Jedną z nich jest pojawianie się w komórkach śródbłonkowych oporności na leki antyangiogenne [3]. Komórki śródbłonkowe mogą tracić wiele swoich markerów (znaczników) rozpoznawanych przez leki antyangiogenne. Komórki przestają wykorzystywać

do swego wzrostu na przykład czynnik VEGF i stają się uzależnione od innych czynników wzrostu, na przykład zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF, *basal fibroblast growth factor*). Oczywiście taka oporność na leki wymaga zastosowania w trakcie terapii leków antyangiogennych rozpoznających nowe markery (w tym przypadku: leki anti-bFGF).

Dodatkową komplikacją, którą mogą powodować leki antyangiogenne, jest ich toksyczność [16]. Hamując szereg szlaków sygnałowych w różnych komórkach, leki antyangiogenne mogą uszkodzić procesy fizjologiczne związane z powstawaniem komórek szpikowych, hemopoezą czy przeżyciem komórek śródbłonkowych. Najczęstsze powikłania obserwowane podczas terapii z zastosowaniem leków antyangiogennych to perforacja naczyń, krwotoki, zahamowane gojenie się ran.

Długotrwałe stosowanie leków antyangiogennych może prowadzić do niszczenia naczyń i powstawania wokół nich rozległych obszarów słabo utlenianych komórek nowotworowych [19]. Niedotlenowanie oraz obniżone pH środowiska, w jakim znajdują się komórki nowotworowe (komórki te usuwają jony  $H^+$  w większym stopniu niż komórki prawidłowe, co prowadzi do wzrostu pH wewnątrz komórki i jego obniżenia w środowisku zewnątrzkomórkowym) [31], wpływa na wzrost inwazyjności przeżyjących komórek nowotworowych [32]. Jednocześnie niedotlenowanie i niskie pH środowiska stanowią pew-



nego rodzaju bariery utrudniające dotarcie leków do komórek nowotworowych [31].

Okazuje się także, że dość istotnym problemem związanym z terapią wielolekową jest pojawiająca w trakcie leczenia martwica. Martwica komórek nowotworowych może być spowodowana działaniem niektórych leków przeciwnowotworowych, może też być wywołana niewystarczającym utlenowaniem komórek nowotworowych. W znacznym stopniu ogranicza ona działanie leków. Ponadto, z komórek nekrotycznych uwalniania jest cytokina prozapalna HMGB1 (*high-mobility group box 1*), która stymuluje angiogenezę, a także inwazyjność komórek nowotworowych [33]. Cytokina ta ma duży wpływ na repopulację przeżywających komórek nowotworowych.

## Zamiast podsumowania

Terapia wielolekowa, której elementem składowym są leki antyangiogenne, może działać na komórki nowotworowe oraz niektóre komórki mikrośrodowiska nowotworowego (komórki śródbłonkowe naczyń, niektóre komórki układu immunologicznego). Poprawa skuteczności tej terapii zależy nie tylko od kombinacji znanych leków. Postępy w leczeniu zależą także od nowych leków zaprojektowanych w taki sposób, by mogły rozpoznawać ściśle określone cele molekularne znajdujące się na komórkach nowotworowych lub komórkach tak zwanego mikrośrodowiska nowotworowego. Rzeczywistym bowiem celem terapii wielolekowej jest uzyskanie efektów synergicznych, a nie tylko efektów sumowania się jej poszczególnych elementów.

Pracę sfinansowano z grantu MNiSW 2 PO5A 4530.

## Piśmiennictwo

- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1182–1186.
- Tonini T., Rossi F., Claudio P.P. Molecular basis of angiogenesis and cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6549–6556.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932–936.
- Ferrara N., Kerbel R.S. Angiogenesis as therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967–974.
- Szala S. Komórki mikrośrodowiska nowotworowego: cel terapii przeciwnowotworowej. *Nowotwory* 2007; 57: 633–645.
- Roy H., Bhardwaj S., Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett.* 2006; 580: 2879–2887.
- Kowanzet M., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 5018–5022.
- Hirakawa S., Kodama S., Kustfeld R. i wsp. VEGF-A induced tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1089–1099.
- Kaplan R. N., Riba R. D., Zacharoulis S. i wsp. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438: 820–827.
- Rabinowich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 267–296.
- Gasparini G., Longo R., Fanelli M. i wsp. Combination of antiangiogenic therapy with other anticancer therapies: results, challenges, and open questions. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1295–1311.
- Adams R.H., Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature Rev. Moll. Cell. Biol.* 2007; 8: 464–478.
- Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp. Cell. Res.* 2006; 312: 549–560.
- Staton C.A., Kumar I., Reed M. W.R. i wsp. Neuropilins in physiological and pathological angiogenesis. *J. Pathol.* 2007; 212: 237–248.
- Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2006; 39: 469–478.
- Verheul H.M.W., Pinedo H.M. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nature Rev. Cancer* 2007; 7: 475–485.
- Folkman J. Angiogenesis and apoptosis. *Sem. Cancer Biol.* 2003; 13: 159–167.
- Aguirre-Ghiso J.A. Models, mechanism and clinical evidence for cancer dormancy. *Nature Rev. Cancer* 2007; 7: 834–846.
- Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58–62.
- Kerbel R.S. Antiangiogenic therapy: an universal chemosensitization strategy for cancer? *Science* 2006; 312: 1171–1175.
- Jinushi M., Dranoff G. Triggering tumor immunity through angiogenesis targeting. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 3762–3764.
- Li B., Lalani A.S., Harding T.C. i wsp. Vascular endothelial growth factor blockade reduces intratumoral regulatory T cells and enhances the efficacy of a GM-CSF-secreting cancer immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6808–6816.
- Manning E.A., Ullman J.G.M., Leatherman J.M. i wsp. A vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor enhances antitumor immunity through an immune-based mechanism. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 3951–3959.
- Dranoff G. GM-CSF-secreting melanoma vaccines. *Nature* 2003; 22: 3188–3192.
- Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
- Motzer R.J., Bukowski R.M. Target therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5601–5608.
- Giaccone G. The potential of antiangiogenic therapy in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 1961–1970.
- Huber P. E., Bischof M., Jenne J. i wsp. Trimodal cancer treatment: beneficial effects of combined antiangiogenesis, radiation, and chemotherapy. *Cancer Res.* 2005; 65: 3643–3655.
- Jain R.K., Duda D.G., Clark J.W. i wsp. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3: 24–40.
- Kilinc M.O., Aulakh K.S., Nair R.E. i wsp. Reversing tumor immune suppression with intratumoral IL-12: activation of tumor-associated T effector/memory cells, induction of T suppressor apoptosis, and infiltration of CD8+ T effectors. *J. Immunol.* 2006; 177: 6962–6973.
- Minchinton A.I., Tannock I. Drug penetration in solid tumors. *Nature Rev. Cancer* 2006; 6: 583–592.
- Pennacchietti S., Michieli P., Galluzzo M. i wsp. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met proto-oncogene. *Cancer Cell* 2003; 3: 347–361.
- Ellerman J.E., Brown Ch.K., de Vera M. i wsp. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2836–2848.