

Angiogeneza i jej znaczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego

The role of angiogenesis in multiple myeloma treatment

Magdalena Zduńska¹, Sylwia Ziółkowska², Danuta Roś³

¹Laboratorium Medyczne Synevo, Toruń

²Przychodnia Gdańska, Bydgoszcz

³Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Streszczenie

Angiogeneza to proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych na bazie już istniejących, zachodzący w ciągu całego życia człowieka (od okresu prenatalnego do późnej starości) i ma znaczenie zarówno w fizjologii, jak i w stanach patologicznych. Regulacja angiogenezy oparta jest na szeregu aktywatorów i inhibitorów tego procesu – w warunkach fizjologicznych przeważają mechanizmy hamujące. Niekontrolowana neowaskularyzacja zachodzi w wielu schorzeniach i jest jednym z najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost guzów i ich zdolność do przerzutowania. Szpiczak mnogi (MM; ang. *multiple myeloma*) jest chorobą, której istotą jest rozrost komórek plazmatycznych (monoklonalnych plazmocytów lub plazmoblastów) w szpiku kostnym. W efekcie dochodzi do: nadmiernej produkcji białka monoklonalnego, hiperkalcemii, uszkodzenia nerek, u chorych obserwuje się niedokrwistość, zmiany osteolityczne w kośćcu oraz zwiększoną podatność na infekcję wywołaną neutropenią. Angiogeneza odgrywa znaczącą rolę w rozwoju szpiczaka mnogiego oraz stanowi czynnik prognostyczny schorzenia. Za aktywację procesów neowaskularyzacyjnych w szpiczaku mnogim odpowiadają angiogenne cytokiny, produkowane przez komórki plazmatyczne, i ich indukcja w mikrośrodkowisku szpiku kostnego. Szpiczak mnogi pozostaje jednak schorzeniem nieuleczalnym, a jednym z istotnych celów terapeutycznych jest osiągnięcie kompromisu pomiędzy skutecznością leczenia a jakością życia chorego, szczególnie w wieku podeszłym. W niniejszej pracy autorzy dokonują przeglądu aktualnych danych o udziale angiogenezy w rozwoju szpiczaka mnogiego oraz dostępnych formach leczenia.

Abstract

Angiogenesis is an important biological process of the formation of new blood vessels from pre-existing ones. It occurs throughout life in health and disease, beginning in the prenatal stage and continuing through old age. Angiogenesis is regulated, by both activator and inhibitor molecules. Physiological angiogenesis is under the control of angioinhibitory molecules. Unregulated angiogenesis may lead to several angiogenic diseases and is thought to be indispensable for solid tumor growth and metastasis. Multiple myeloma is an incurable disease characterized by clonal plasma cell proliferation and overproduction of monoclonal paraprotein, hypercalcemia, renal failure, anemia, osteolytic bone lesions, and infections. Angiogenesis plays an important role in the biology of multiple myeloma and has a prognostic value in this disease. The pathophysiology of multiple myeloma-induced angiogenesis involves both direct production of angiogenic cytokines by plasma cells and their induction within the bone marrow microenvironment cells. Multiple myeloma has been the most intractable hematological disease for many years. Recently, basic and clinical research has advanced remarkably and a new therapeutic strategy has been established. Despite unusual progress in the therapy of multiple myeloma none of the available drugs are curative. Present clinical research focuses on the balance between treatment efficacy and quality of life. In this review, we summarize recent data about myeloma-induced angiogenesis, the mechanism involved in this process, and the treatment of multiple myeloma.

Słowa kluczowe: angiogeneza, leki antyangiogenne, progresja nowotworu, szpiczak mnogi

Keywords: angiogenesis, anti-angiogenic drugs, tumor progression, multiple myeloma

Układ naczyniowy powstaje na drodze trzech podstawowych mechanizmów: waskulogenezy, angiogenezy i arteriogenezy. Waskulogeneza jest to proces formowania się naczyń krwionośnych *de novo* z komórek progenitorowych pochodzenia mezenchymalnego, czyli angioblastów. Angioblasty jako komórki

bipotencjalne dają początek zarówno linii hematopoetycznej, jak i endotelialnej. Komórki prekursorowe śródbłonna linii endotelialnej poprzez różnicowanie się, migrację i proliferację rozpoczynają proces angiogenezy. Angiogenezą nazywamy tworzenie nowych naczyń włosowatych na bazie istniejących

już naczyń krwionośnych. Zachodzi w rozwoju embrionalnym, może także występować w życiu pozapłodowym, zarówno jako proces fizjologiczny (regeneracja śluzówki macicy w trakcie cyklu miesięcznego u dorosłych kobiet, neowaskularyzacja pęcherzyków i ciała żółtego, implantacja zarodka, tworzenie łożyska czy gojenie rany), jak i patologiczny. Waskulogeneza zachodzi tylko w okresie postnatalnym. Nowo powstałe naczynia krwionośne w przebiegu angiogenezy fizjologicznej są regularne, mają prawidłowy kształt i rozmiar, a przepływ krwi jest w nich skoordynowany [1, 2, 3].

Arteriogeneza jest natomiast procesem polegającym na tworzeniu dojrzałych naczyń tętniczych, w następstwie pogrubienia ich warstwy mięśniowej, z rozszerzających się odgałęzień tętniczek [4]. Arteriogeneza jest niezależna od stopnia utlenowania tkanek. Indukuje ją wzrost napięcia ścinającego, które prowadzi do pobudzenia komórek śródbłonna [5, 6]. W przebiegu arteriogenezy następuje zwiększona ekspresja monocytarnego chemotaktycznego czynnika białkowego 1 (MCP-1; ang. *monocyte chemoattractant protein-1*), a także czynnika transformującego β (TGF- β ; ang. *transforming growth factor β*) [6, 7].

Proces angiogenezy pełni ważną funkcję w patogenezie wielu chorób, m.in. w: nowotworach, chorobach tkanki łącznej, przewlekłym zapaleniu przewodu pokarmowego, łuszczycy, astmie, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [1, 3, 8, 9] czy endometriozie [1, 10]. Wykazano jego znaczenie w innych chorobach: w niedokrwieniu kończyn dolnych na tle miażdżycy lub cukrzycy, odleżynach i chorobie niedokrwiennej serca [1, 3, 8, 9]. Angiogeneza jest główną przyczyną utraty wzroku w wyniku przewlekłych zmian zapalnych siatkówki i rogówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej [1, 2]. U osób dorosłych proces naczyniotworzenia znajduje się pod ścisłą kontrolą czynników pro- oraz antyangiogennych, pozostających w równowadze. Jeśli dochodzi do przewagi czynników proangiogennych, powstają wówczas nowe naczynia krwionośne, które są w wysokim stopniu niesprawne. Dostępność czynników wzrostu warunkuje wzrost nowotworu oraz powstawanie przerzutów.

Proces angiogenezy przebiega w kilku etapach, z dużym udziałem śródbłonna naczyniowego, który reguluje ekspresję czynników pro- i antyangiogennych oraz tworzy półprzepuszczalną barierę dla białek i peptydów. Do zapoczątkowania tworzenia nowych naczyń krwionośnych prowadzi niedotlenienie tkanki powodujące deficyt tlenu. Dochodzi wówczas do wytwarzania czynników pobudzających angiogenezę [1, 8, 11]. Wśród najbardziej istotnych

czynników proangiogennych wyróżnia się: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF; ang. *vascular endothelial growth factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF; ang. *basic fibroblast growth factor*), kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów (aFGF, ang. *acidic fibroblast growth factor*) angiopoetyna 1 i 2 (Ang1; ang. *angiopoietin 1*, Ang2; ang. *angiopoietin 2*), transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF- α ; ang. *transforming growth factor α*), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β ; ang. *transforming growth factor β*), integryny, płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF; ang. *platelet-derived growth factor*), metaloproteiny czy interleukiny: 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8; ang. *interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8*) [1, 8, 12] (tab. I).

Kluczowym regulatorem tego procesu jest VEGF, zwiększający przepuszczalność naczyń krwionośnych. Do znanych izoform tego białka należą m.in.: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF; ang. *placenta growth factor*), VEGF-E oraz VEGF-F. Częściki z tej rodziny wiążą się z odpowiednimi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek: VEGF-R1, VEGF-R2 oraz VEGF-R3. Przewlekła hipoksja powoduje tworzenie czynnika indukowanego hipoksją (HIF; ang. *hypoxia inducible factor*), który z kolei stymuluje wytwarzanie VEGF [1, 11, 13, 14, 15]. Zwiększone stężenie VEGF obserwowano w guzach: płuc, piersi, żołądka, nerek czy pęcherza moczowego [3, 8]. Wzmocnione wytwarzanie VEGF obserwuje się również w guzach mózgu, który jest uznawany za potencjalny mediator angiogenezy [16].

Pierwszym etapem angiogenezy jest zwiotczenie naczynia krwionośnego i aktywacja komórek śródbłonna poprzez VEGF i FGF, które wiążą się ze swoistymi receptorami (VEGFR i FGFR) na powierzchni komórek śródbłonna. W kolejnym etapie dochodzi do pobudzenia enzymów proteolitycznych – metaloproteinaz (MMP; ang. *matrix metalloproteinases*) – które degradują błonę podstawną i macierz pozakomórkową, umożliwiając migrację komórek śródbłonna [1, 8, 12, 17].

W pobudzonym śródbłonku znacząco wzrasta ekspresja integryn, które chronią proliferujące komórki przed apoptozą i ułatwiają ich adhezję oraz migrację, w efekcie czego powstaje nowa struktura naczynia krwionośnego. Ostatni etap to powstanie błony podstawnej dzięki angiopoetine-1 wiążącej się z receptorem Tie-2 oraz rekrutacja komórek przydanki pod wpływem izoformy BB płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF-BB; ang. *platelet-derived growth factor*) wiążącego się z odpowiednim receptorem PDGFR, odpowiedzialnego za stabilizację nowo powstałego naczynia [1, 12].

Tabela I. Czynniki proangiogenne i antyangiogenne [1, 8, 12].

Czynniki proangiogenne	Czynniki antyangiogenne
uPa – urokinazowy aktywator plazminogenu	TiMPs – tkankowe inhibitory metaloproteinaz
TPA – tkankowy aktywator plazminogenu	Trombospondyna
MMPs – metaloproteinazy	Angiostatyna
VEGF-A, -B, -C, -D – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń i jego izoformy	Interferony
Angiogenina	Angiopoetyna 2
EGF – naskórkowy czynnik wzrostu	
PDGF – czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego;	
PDECGF – czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego komórek śródbłonna	
FGF – czynnik wzrostu fibroblastów	

Angiogeneza w nowotworach

Dotychczas poznany mechanizm angiogenezy pozwala na wprowadzenie leczenia antyangiogennego w przebiegu takich chorób jak nowotwory. Folkman jako pierwszy dostrzegł rolę angiogenezy w patogenezie guzów nowotworowych i wysunął hipotezę, że unaczynienie wzrastającego guza jest niezbędne do jego dalszego wzrostu oraz przerzutowania [18]. Wzrost nowotworu uzależniony jest od stałych dostaw tlenu i substancji odżywczych. Początkowo komórki nowotworowe, na drodze dyfuzji, pobierają tlen i substancje odżywcze z otaczającego środowiska. Gdy objętość guza przekroczy 1 – 2 mm³, uzyskiwanie niezbędnych substancji tą drogą jest niewystarczające. Środowisko, w którym się on rozwija, ulega hipoksji i zakwaszeniu na skutek nadmiaru produktów przemiany materii, wewnątrz masy guza zaczyna się nekroza komórek. Komórki nowotworowe wraz z komórkami gospodarza stymulują rozwój własnych naczyń krwionośnych, z wykorzystaniem różnych mechanizmów angiogenezy konieczny do procesów życiowych i przerzutowania.

Przepływ krwi w nowo powstałych naczyniach nowotworu jest chaotyczny i turbulentny, a same naczynia krwionośne są nieregularne oraz ślepo zakończone, co spowalnia przepływ krwi i prowadzi do tworzenia się zakrzepów. Co ważne, powstałe naczynia są niedojrzałe morfologicznie. Gdy dochodzi do pobudzenia angiogenezy, nowotwór nabiera cech inwazyjności [1, 3, 8, 12]. Wiele publikacji naukowych potwierdza, że wzrost nowotworu uzależniony jest od sprawnie przebiegającej angiogenezy [1, 12, 18, 19]. Inhibicja aktywności VEGF – głównego czynnika proangiogenego – budzi ogromną nadzieję na lepsze rokowanie w chorobach nowotworowych. Zahamowanie powstawania nowych naczyń włosowatych skutecznie zatrzymuje wzrost guza, uniemożliwiając powstawanie przerzutów odległych. W ostatnim czasie dokonał się znaczny postęp w poznaniu procesu angiogenezy na poziomie molekularnym, co dało podstawę do produkcji leków antyangiogennych stosowanych w leczeniu niektórych typów nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego [3, 20].

Angiogeneza w rozwoju szpiczaka mnogiego

Szpiczak mnogi jest chorobą rozrostową układu krwiotwórczego (około 10% wszystkich nowotworów krwi), charakteryzującą się klonalną proliferacją atypowych plazmacytów produkujących monoklonalną globulinę. Etiologia choroby pozostaje nieznana. Wśród czynników ryzyka wymienia się narażenie zawodowe na substancje chemiczne oraz promieniowanie jonizujące. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat. Oprócz charakterystycznej zmiany w ilości plazmacytów w szpiku kostnym, do istotnych objawów występujących w szpiczaku mnogim zalicza się: obecność białka monoklonalnego (podwyższone stężenie immunoglobuliny IgG lub IgA w surowicy i w moczu, wydzielanie cytokin proangiogennych i prozapalnych oraz występowanie zmian litycznych kości [21, 22, 23, 24]. Szpiczaki należą do grupy chorób opornych na leczenie o wyjątkowo szybkiej progresji [20]. Ponadto charakteryzują się nadmiernym unaczynieniem, dlatego ocena angiogenezy szpiku kostnego jest czynnikiem prognostycznym w rokowaniu przeżycia u chorych ze szpiczakiem mnogim. W osoczu chorych stwierdza się podwyższone stężenia cytokin

stymulujących angiogenezę, VEGF i bFGF, a także innych cytokin proangiogennych i prozapalnych, takich jak: czynnik wzrostu hepatocytów (HGF; ang. *hepatocyte growth factor*), interleukina 6 (IL-6) oraz transformujący czynnik wzrostu (TGF), których stężenie zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby [25, 26]. Od wielu lat prowadzi się badania nad blokowaniem bądź unieczynnieniem czynników stymulujących: VEGF, bFGF czy HGF, które zwiększyłyby skuteczność terapii przeciwnowotworowych [27, 28, 29].

Zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w szpiczaku mnogim

Terapią pierwszego rzutu u chorych z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim jest zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku (auto-HSCT; ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Z uwagi na konieczność użycia w trakcie tej procedury wysoko toksycznego chemioterapeutyku (melfalanu) w wysokich dawkach, auto-HSCT stosuje się przede wszystkim u chorych poniżej 70. roku życia, nieobarczonych istotnymi schorzeniami towarzyszącymi, będącymi w dobrym stanie ogólnym [21, 30, 31].

Leczenie grupy pacjentów niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT przeprowadza się według schematów opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem leków nowej generacji, tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Obecnie stosuje się następujące protokoły: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid) [21, 22, 32, 33].

Analiza częstotliwości zachorowania na szpiczaka plazmacytowego, w zależności od wieku, wskazuje, że najczęściej na tę chorobę zapadają osoby starsze, chorzy w wieku 65 – 74 lat stanowią 28% zachorowań, a w wieku > 75 lat – 37% [21]. Osoby te wymagają indywidualizacji leczenia – odrębnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego ich kondycję i choroby współistniejące. Przy wyborze optymalnej metody leczenia dla osoby w wieku podeszłym powinno się zwrócić uwagę na istotne czynniki, takie jak:

- jakość funkcjonowania osoby starszej w środowisku, przede wszystkim zdolność do przestrzegania zaleceń lekarskich,
- stopień niesprawności,
- współistniejącą niedokrwistość,
- choroby towarzyszące (niewydolność nerek, płuc, wątroby, serca, niewydolność szpiku, polineuropatia),
- polipragmazję (wielolekowość),
- oczekiwania pacjenta co do terapii oraz sposobu jej prowadzenia, z uwzględnieniem szacowanego całkowitego czasu przeżycia oraz utrzymania możliwie dobrej jakości życia.

Leki antyangiogenne w leczeniu szpiczaka mnogiego

W szpiczaku mnogim, ze względu na jego patomechanizm, poszukiwanym kierunkiem terapeutycznym stały się leki o potencjale antyangiogennym [29]. Jednym z najstarszych znanych leków antyangiogennych jest talidomid, którego wybór rozważa się w leczeniu m.in. szpiczaka mnogiego [34]. Jego działanie polega na hamowaniu wytwarzania TNF- α przez monocyty i limfocyty T *in vitro*. W licznych badaniach wykazano, że talidomid hamuje wydzielanie cytokin proangiogennych, wytwarzanych zarówno przez

komórki szpiczakowe, jak i komórki podścieliska szpiku, chociaż nie zawsze wiązało się to ze zmniejszoną gęstością naczyń. Talidomid zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych: międzykomórkowych (ICAM-1; ang. *intercellular adhesion molecule 1*) i naczyniowych (VCAM; ang. *vascular cell adhesion molecule*), osłabiając współdziałanie między komórkami szpiczaka i komórkami stromalnymi [35]. Modyfikując profil wydzielania cytokin i zwiększając wydzielanie IL-2 przez limfocyty Th1, aktywuje on cytotoksyczne limfocyty CD 8+ i komórki NK (ang. *Natural Killer*). Ponadto lek nasila apoptozę komórek nowotworowych [32, 33].

Przedstawione wielokierunkowe działanie talidomidu przekłada się na znaczną skuteczność terapeutyczną schematów zawierających talidomid, umożliwiając obecnie uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 30 – 80% chorych ze świeżo zdiagnozowaną chorobą [33, 36]. Najczęstszym działaniem niepożądanym, obserwowanym w czasie terapii talidomidem, było: zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej, uczucie przewlekłego zmęczenia, cytopenia i neuropatia obwodowa.

Lenalidomid jest pochodną talidomidu, charakteryzującą się *in vitro* około 50 000 razy silniejszą zdolnością hamowania wytwarzania TNF- α . Lenalidomid hamuje również wytwarzanie cytokin prozapalnych: interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 12 (IL-12) i równocześnie zwiększa wytwarzanie przeciwpalnej interleukiny 10 (IL-10). Lek ten wykazuje nieco inny profil działań niepożądanych, w tym silniejsze niż talidomid działanie mielotoksyczne oraz brak neurotoksyczności. Leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii nie jest refundowane w Polsce [25, 32, 37, 38].

Talidomid i jego analog lenalidomid kojarzone są często z innymi lekami, bortezomibem i antracyklinami, umożliwiając uzyskanie jeszcze większego odsetka odpowiedzi sięgającego 90 – 95%. Talidomid stosowany jest również w leczeniu podtrzymującym. Zarówno talidomid, jak i lenalidomid mogą być stosowane u pacjentów z niewydolnością nerek – zastosowanie lenalidomidu wymaga jednak odpowiedniej modyfikacji dawki leku z uwzględnieniem aktualnego klirensu kreatyniny [21, 32, 33, 36].

Lekiem o potencjale antyangiogenym jest przeciwciało monoklonalne antiVEGF, bewacizumab, którego skuteczność wykazano wcześniej między innymi w leczeniu: raka jelita grubego, piersi, trzustki i niedrobnokomórkowego raka płuc, a obecnie też szpiczaka mnogiego.

Bewacizumab, produkowany przez utrzymywane w hodowli komórki jajnika chomikachińskiego (CHO; ang. *chinese hamster ovary*), składa się z ludzkiej immunoglobuliny Ig1 w 93% i z mysiego fragmentu stanowiącego 7%. Swoista domena przeciwciała rozpoznaje wszystkie izoformy VEGF-A. Działanie antyangiogenne bewacizumabu rozpoczyna się od utworzenia połączenia z VEGF-A, co uniemożliwia pobudzenie receptora. W wyniku zablokowania zależnego od receptora VEGF przewodnictwa, nie dochodzi do tworzenia nowych naczyń, które dostarczałyby rozrastającym się komórkom nowotworowym tlenu i składników odżywczych [33, 39, 40, 41].

Podsumowanie

Angiogeneza w organizmie człowieka jest procesem fizjologicznym, ale może również uczestniczyć w patomechanizmie wielu

chorób. Proces powstawania nowych naczyń krwionośnych ma szczególne znaczenie w rozwoju nowotworów oraz ich przerzutowaniu. Angiogeneza zachodzi zarówno w czasie wzrostu guzów litych, jak i nowotworów układu krwiotwórczego, np. szpiczaka mnogiego. Zrozumienie udziału procesu angiogenezy w rozwoju szpiczaka mnogiego stało się podstawą do zastosowania leków o potencjalnym działaniu antyangiogenym. Z uwagi na profil działania leków antyangiogennych, będących pochodnymi talidomidu, znajdują one szczególne miejsce w terapii pacjentów w wieku podeszłym, niezakwalifikowanych do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku. Zastosowanie leków antyangiogennych umożliwia prowadzenia terapii u chorych z niewydolnością nerek, niezakwalifikowanych do klasycznej chemioterapii. Co więcej, połączenie leków antyangiogennych z klasyczną chemioterapią pozwala obniżyć maksymalną tolerowaną dawkę chemioterapeutyku, zmniejszając tym samym działania niepożądane i podnosząc skuteczność terapii.

Piśmiennictwo

1. Zielonka T. Angiogeneza – Część I. Mechanizmy powstawania nowych naczyń krwionośnych. *Aler Astm Immunol.* 2003; 8(4): 169–174.
2. Sadlecki P, Walentowicz-Sadlecka P, Grabiec M. Rola angiogenezy w rozwoju nowotworów. *Przeg Menopauz.* 2010; 1: 28–31.
3. Jarosz P, Woźniak B. Angiogeneza w chorobach nowotworowych. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie.* 2012; 4: 498–507.
4. Pawlak J, Klim B, Szkudlarek M, et al. Formowanie naczyń krwionośnych w chorobie wieńcowej – gdzie jesteśmy? *Post Hig Med Dosw.* (online), 2004; 58: 358–363.
5. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, et al. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation.* 2003; 107: 2507–2511.
6. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, et al. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 687–693.
7. Wahlberg E. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia, *J Vasc Surg.* 2003; 38: 198–203.
8. Kurzyk A. Angiogeneza-możliwości, problemy, perspektywy. *Post Bioch.* 2015; 61(1): 25–34.
9. Lirdprapamongkol K, Chiablaem K, Sila-Asna M, Surarit R, Bunyaratvej A, Svasti J. Exploring stemness gene expression and vasculogenic mimicry capacity in well – and poorly differentiated hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 422(3): 429–435.
10. Rocha ALL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obst and Gynecol Int.* 2013; 859619. doi: 10.1155/2013/859619.
11. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV i wsp. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia – inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996; 16: 4604–4613.
12. Zielonka T. Angiogeneza. Część II. Czynniki modulujące proces powstawania nowych naczyń krwionośnych. *Aler Ast Immunol.* 2004; 9(1): 25–31.
13. Uttecht-Pudelko A, Partyka R, Jałowiecka I, et al. Udział VEGF i jego receptorów w procesie angiogenezy. *Ann Acad Med Siles.* 2014; 68(6): 457–464.
14. Barańska P, Jerczyńska H, Pawowska Z. Czynniki wzrostu śródbłonna naczyń – budowa i funkcje. *Post Biochem.* 2005; 51(1): 12–21.
15. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J. Ocena czynności śródbłonna naczyniowego – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Via Medica.* 2010; 5(5): 292–297.

16. Takano S, Yoshii Y, Kondo S. Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor in the Serum and Tumor Tissue of Brain Tumor Patients. *Can Res.* 1996; 56: 2185–2190.
17. Namiecińska M, Marciniak K, Nowak J. VEGF jako czynnik angiogeny, neutroficzny i neuroprotektoryjny. *Post Hig Med Dosw.* 2005; 59: 573–583.
18. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971; 285: 1182–1186.
19. Wojtukiewicz M, Sierko E. Podstawy terapii antyangiogennej u chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2009; 5, supl A: A1–A14.
20. Kyle RA, Morie GA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* 2003; 78: 21–33.
21. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2016; *Acta Haematologica Polonica.* 2016; 47: 39–85.
22. Esllick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician.* 2013; 42(10): 684–688.
23. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013; 88: 226–235.
24. Palumbo A, Anderson K. Medical progress: Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1046–60.
25. Vacca A, Ria R, Reale A, Ribatti D. Angiogenesis in multiple myeloma. *Chem Immunol Allergy.* 2014; 99: 180–196.
26. Ribatti D, Vacca A. New Insights in Anti-Angiogenesis in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(7): 2031.
27. Ellis LM, Hicklin DJ VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8(8): 579–591.
28. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth *in vivo*. *Nature.* 1993; 362(6423): 841–844.
29. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 2039–2049.
30. Barlogie B. Advances in therapy of multiple myeloma: lessons from acute leukemia. *Clin Cancer Res.* 1997; 3(12 Pt 2): 2605–2613.
31. Nooka A, Kaufman J, Lonial S. The importance of complete response in outcomes in myeloma. *Cancer J.* 2009; 15(6): 465–472.
32. Dimopoulos MA, Kastritis E. Thalidomide for myeloma: still here? *Lancet Haematol.* 2018; 5(10): 439–440.
33. van de Donk NWCJ, van der Holt B, Minnema MC et al. Thalidomide before and after autologous stem cell transplantation in recently diagnosed multiple myeloma (HOVON50): long-term results from the phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2018; 5: e479–e492.
34. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Bladè J, Offidani M, Gay F, Moreau P, Waage A, Spencer A, Ludwig H, Boccadoro M, Harousseau JL. *Blood.* 2008; 111(8): 3968–3977.
35. Latif, Tahir et al. Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma. *Experimental hematology & oncology* vol. 1, 1 27. 11 Sep. 2012.
36. Aguiar PM, de Mendonça Lima T, Colleoni GWB, Storpirtis S. Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 113: 195–212.
37. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood.* 2014; 124(20): 3043–3051.
38. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E et al. Total therapy without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood.* 2006; 107(7): 2633–2638.
39. Faiman B, Richards T. Innovative agents in multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol.* 2014; 5(3): 193–202.
40. Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016; 21(2): 225–232.
41. Zhang T, Wang S, Lin T, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017; 8(20): 34001–34011.

Autor do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Danuta Rość
Katedra i Zakład Patofizjologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
85-094 Bydgoszcz, ul. Skłodowskiej-Curie 9
tel. +48 525 853 590
e-mail: danutarosc@gmail.com

Otrzymano: 21.03.2019

Akceptacja do druku: 31.08.2020

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

