

# Ein neuer Ansatz in der Krebstherapie: die tumorbedingten Gefässneubildungen

## Künftige Paradigmen und ungeklärte Fragen

C. Rüegg

### Einleitung

Die Krebsentstehung ist ein schrittweiser Vorgang mit kumulativer Anhäufung von Genmutationen, welche zu einer Aktivierung der Onkogenese und einer Inaktivierung der Tumor-Suppressor-Gene führt. Als Ergebnis dieser Veränderungen entsteht eine lebensfähige Zelle mit unkontrollierter Proliferation. Gleichzeitig mit den genetischen Alterationen bewirken die Krebszellen tiefgreifende Veränderungen im normalen, umgebenden Gewebe. Dieses dermassen veränderte Gewebe, welches auch als Tumor-Stroma bezeichnet wird, bildet ein günstiges Milieu für Wachstum, Invasivität und Metastasierung des Tumors (Abb. 1). Gute Gründe sprechen dafür, dass die Bildung neuer Blutgefässe im Tumor-Stroma (ein Vorgang, der

auch unter dem Begriff der Angiogenese bekannt ist) eine entscheidende Rolle für das Fortschreiten des Tumors spielt. Dank der Zusammenarbeit von Molekular- und Zellbiologen, Wachstums-Forschern und Onkologen konnten zahlreiche Erkenntnisse über den Mechanismus gefunden werden, der zur Neubildung von Blutgefässen führt. Die wichtigste Beobachtung aus klinischer Sicht war der Beweis, dass in experimentellem Milieu die Hemmung der Gefässneubildung das Tumorwachstum verhindert. Diese Entdeckung lässt hoffen, dass ein Angriff auf die Tumor-Vaskularisation auch ein wirksamer Weg in der Krebsbehandlung sein wird. In dieser Arbeit werden einige der neuen Ziele und offenen Fragen im Bereiche der Tumor-Angiogenese und der Strategien der Anti-Angiogenese dargelegt.

Eine aktualisierte Liste der anti-angiogenetischen Medikamente in klinischer Prüfung findet sich im Internet unter:  
<http://cancertrials.nci.nih.gov/news/angio/table.html>

Korrespondanz:  
Dr. med. Curzio Rüegg  
Laboratoire du Centre  
Pluridisciplinaire d'Oncologie  
(CePO)  
School of Medicine  
University of Lausanne  
ISREC  
155, Chemin des Boveresses  
CH-1066 Epalinges

[curzio.ruegg@isrec.unil.ch](mailto:curzio.ruegg@isrec.unil.ch)

Angiogenese =	Wachstum neuer Gefässe aus bestehenden Blutgefässen durch Proliferation und Verzweigung.
Angiopoëtin/Tie's =	Angiopoëtine kontrollieren die Gefässneubildung, indem sie die Thyrosinkinase-Rezeptoren (Tie) an die Zelloberfläche binden.
$\alpha\text{V}\beta\text{3}$ =	ein spezifisches Integrin an Endothelzellen, Boten-Substanz in der Angiogenese.
COX =	Cyclo-oxygenasen (COX) sind Enzyme, welche die Prostaglandine aus Arachidonsäure synthetisieren. COX-1 kommt in allen Geweben vor, COX-2 wird ausschliesslich in Tumoren und bei entzündlichen Reaktionen gebildet.
Ephrin's/Eph's =	Familie von Bindungs-Rezeptoren an Zellmembranen, welche die Zelldifferenzierung und Morphogenese steuern.
Integrin =	wichtigste Klasse der Adhäsions-Rezeptoren für Matrix-Proteine, die eine Schlüsselstellung beim Ablauf der Angiogenese einnehmen.
ILP =	Perfusion eines isolierten Körperteils. Chirurgische Technik zur Isolierung einer Extremität von seiner Blutzirkulation.
MMPs =	Matrix-Metallo-Proteinase; wichtigste Familie der Enzyme, welche die Matrix abbauen.
NSA =	nicht-steroidale Antiphlogistika. Diese Medikamente hemmen die Synthese von Prostaglandinen durch Blockierung der Cyclo-oxygenase (COX).
TNF =	Tumor-Nekrose-Faktor, ein Zytokin, welches selektiv die Tumorgefässe zerstört.
Vasculogenese =	Prozess, bei welchem Endothelzellen und Primär-Plexus aus Vorläufern von Endothelzellen (Angioblasten und Hämangioblasten) durch Zelldifferenzierung entstehen.
Vaskuläre Kooption =	(«Gefäss-Mitbenutzung») Vorgang, bei welchem ein Tumor die vorbestehenden Gefässe zum Wachstum benutzt, ohne Angiogenese.
VEGFs/VEGF-Rs =	Endothel-Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren an Zellmembranen.

## Mechanismen der Gefässneubildung

In der embryonalen Entwicklung bestehen zwei unterschiedliche Mechanismen zur Gefässneubildung (Abb. 2). In der Vaskulogenese entstehen aus einer gemeinsamen Stammzelle für Blut- und Gefässbildung, den Hämangioblasten, endotheliale Vorläuferzellen, Angioblasten, die sich zu Endothelzellen ausdifferenzieren, welche ein primitives uniformes Gefässnetz bilden. Anschliessend wird dieser primitive Gefässplexus umgebaut, ähnlich wie das Wachstum eines Baumes, mit Verästelungen und Rückbildungen, bis ein reifes Gefässsystem entsteht, mit funktionell streng gegliederten Abschnitten (grosse und kleine Gefässe, Arterien, Venen und Kapillaren). Dieser Reifungsprozess (bekannt unter dem Begriff Angiogenese) schliesst auch die Bildung des perivaskulären Gewebes ein, die Perizyten, die den Gefässen ihren Halt geben. Zahlreiche Gene konnten identifiziert werden, die an der Gefässbildung beteiligt sind. Die meisten können in vier Hauptkategorien eingereicht werden:

1. endotheliale Wachstums-Faktoren und ihre Rezeptoren (z.B. VEGF und VEGF-Rs);
2. Faktoren zum Umbau und zur Morphogenese (Angiopoëtime/Ties und Eph/Ephrine);
3. Adhäsions-Rezeptoren und Matrix-Proteine (Integrin, Cadherin, Fibronectin);
4. Enzyme zum Abbau der Matrix (MMP, uPA).

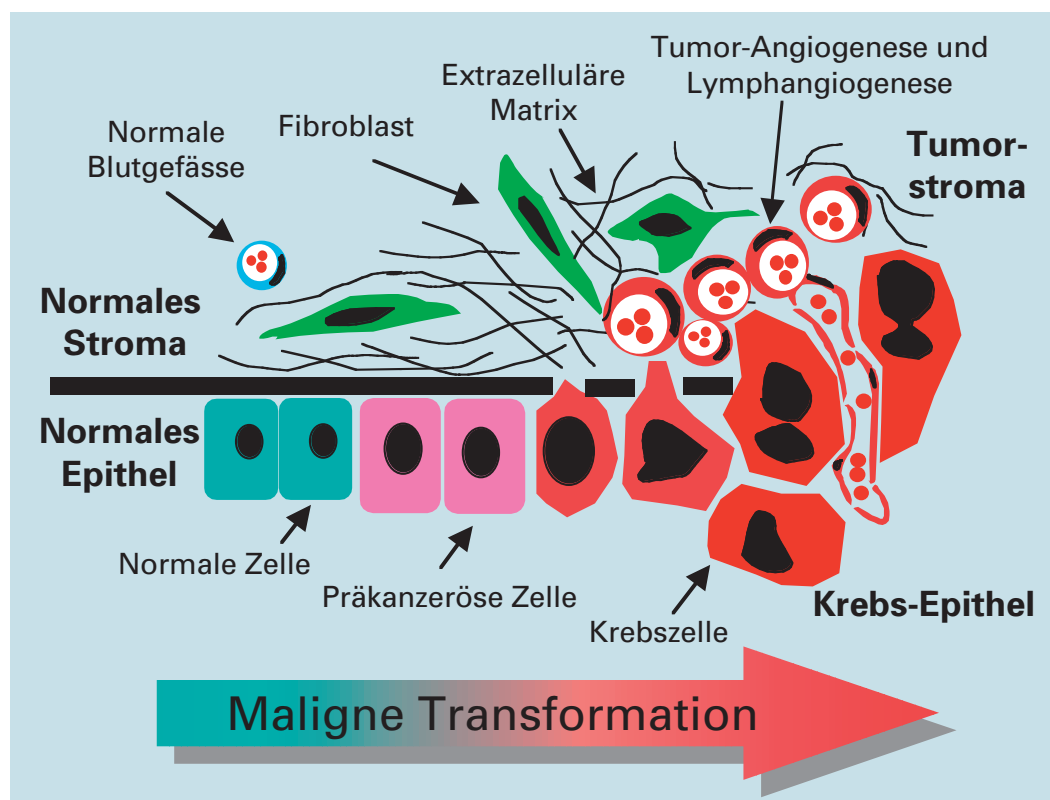
Im Ablauf der postnatalen Angiogenese muss es vorkommen, dass ruhende Endothelzellen dem Gefässwand stabilisierenden Effekt entgehen, so dass sie auf angiogenetische Faktoren reagieren und in das umgebende Gewebe einsprossen können. Im Gegensatz zur physiologischen Gefässneubildung (z.B. bei der Wundheilung) bilden die Tumor-Gefässe keine vollständige Gefässwand. Sie bleiben sehr permeabel und sind unfähig, eine normale Gefässarchitektur zu bilden.

## Vorläufer von Endothelzellen aus dem Knochenmark

Bis anhin war man der Ansicht, dass die Neubildung von Blutgefässen nach der Geburt ausschliesslich durch Angiogenese erfolgt, d.h. dass neue nur aus bestehenden Gefässen entstehen können, durch Proliferation und Wanderung von Endothelzellen. Diese Vorstellung ist kürzlich in Frage gestellt worden, als bekannt wurde, dass Vorläufer von Endothelzellen aus dem Knochenmark im Blut von gesunden Menschen und Tieren zirkulieren, ebenso bei Gewebs-Ischämien und bei Krebs [3]. Diese zirkulierenden Vorläufer von Endothelzellen können sich am Orte der Angiogenese festsetzen und die Gefässneubildung verstärken, vermutlich durch Differenzierung vor Ort zu reifen Endothelzellen. Die Bedeutung zirkulierender

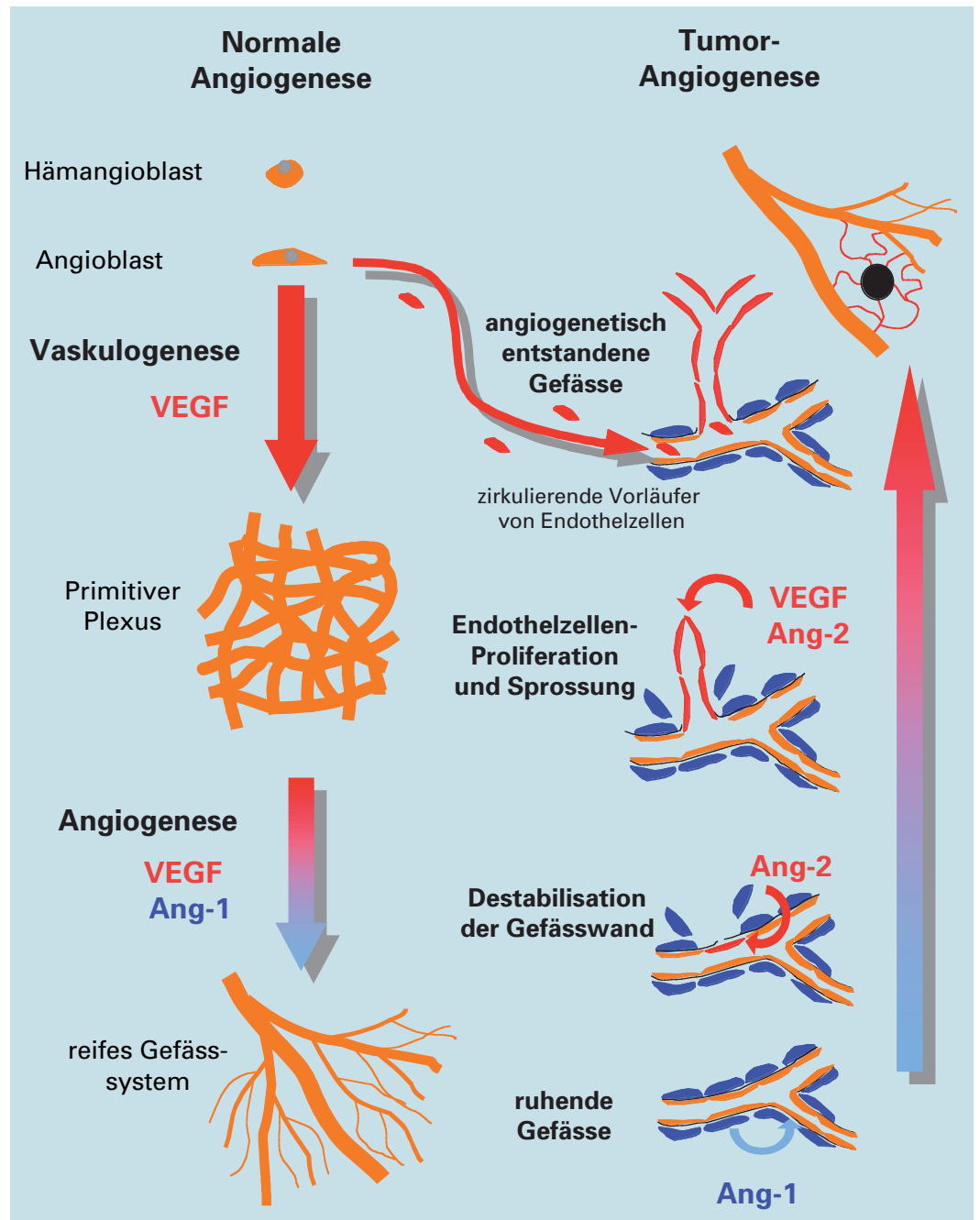
### Abbildung 1.

Das Tumor-Stroma ist für das Tumor-Wachstum entscheidend. Die maligne Transformation ist ein mehrstufiger Prozess; er entsteht durch Akkumulation multipler genetischer Mutationen in der zellulären DNA und durch tiefgreifende Veränderungen im normalen, umgebenden Gewebe – auch Tumor-Stroma genannt. Dieses Tumor-Stroma bildet ein günstiges Milieu für das lokale Tumor-Wachstum und für seine metastatische Ausbreitung. Das Tumor-Wachstum und der Vorgang der Metastasierung hängen entscheidend von der Bildung neuer Blutgefässe (Tumor-induzierte Angiogenese) und neuer Lymphgefässe ab (Tumor-induzierte Lymphangiogenese). Die Hemmung der Tumor-Angiogenese stoppt das Tumor-Wachstum in Tiermodellen.



**Abbildung 2.**

Bildung neuer Blutgefässe und Tumor-induzierte Angiogenese. VEGF führt im Verlaufe der Entwicklung zur Differenzierung und zur Endothel-Proliferation aus seinen Vorläufern (Hämangioblasten und Angioblasten), und bildet einen primitiven, wenig differenzierten Gefässplexus (vasculo-genetische Etappe). Angiopoëtin 1 (ang-1) induziert die Umformung des Gefässplexus, durch Zellteilung der Endothelzellen, durch selektiven Umbau und durch Anlagerung von Perizyten (Angiogenese), so dass ein hierarchisch gegliedertes, reifes Gefäss-System entsteht. Bei der Tumor-induzierten Angiogenese destabilisiert Angiopoëtin-2 (ang-2) die Gefässwand der reifen Blutgefässe. Dies ermöglicht ruhenden Endothelzellen zu proliferieren und unter der Wirkung von VEGF oder anderen angiogenetischen Faktoren auszuwandern und neue Gefässe zu bilden. Vorläufer der Endothelzellen aus dem Knochenmark finden sich im peripheren Blut und am Orte der Angiogenese.



Endothelzellen-Vorläufer für die Gefässneubildung bei Tumoren ist noch nicht gesichert [4].

### Lymphangiogenese bei Tumoren

Neben Blutgefässen enthält das Tumor-Stroma auch Lymphgefässe. Die Tumorzellen benutzen vorwiegend diese Lymphbahnen zur Metastasierung in die Lymphknoten. Diese Hypothese wurde kürzlich durch Arbeiten bestätigt, die nachgewiesen haben, dass die Lymphknoten-

Metastasierung in Krebs-Modellen bei Mäusen durch Stimulation der Lymphangiogenese im Tumorbereich gefördert wird. Die vermutete Wirkung der Lymphangiogenese auf die Lymphknoten-Metastasierung des Krebs im Menschen wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass manche Tumoren einen hohen Titer an lymphangiogenetischem Faktor produzieren (z.B. VEGF-C). Die klinische Bedeutung der Lymphangiogenese als Stimulator der Lymphknoten-Metastasierung ist im Krebs bei Menschen zurzeit noch nicht bekannt.

## Eine neue Krebs-Therapie: die Zerstörung der Tumor- Vaskularisation

Das Konzept, das Tumorwachstum und seine Metastasierung mit der Unterdrückung der Tumor-Gefässneubildung zu hemmen, ist in experimentellen Krebs-Modellen weitgehend bestätigt worden. Diese Ergebnisse liessen die Idee aufkommen, auch beim Menschen Krebs mit Hemmung der Angiogenese zu bekämpfen. Zwei Behandlungs-Strategien sind entwickelt worden:

### Die Anti-Angiogenese

Dieser Ansatz will die Neubildung von Blutgefässen verhindern. Im allgemeinen stellt man sich vor, dass die Hemmung der Tumor-Gefässneubildung das Tumor-Wachstum deswegen bremst, weil ihm die Nährstoffzufuhr begrenzt wird («Aushungern des Tumors»). Komplexere Mechanismen sind jedoch beteiligt, wie das Fehlen von Zytokinen aus den Endothelzellen, der Abbau der Matrix, Überlebens-Faktoren usw. Dieses Behandlungs-Konzept bedingt die dauernde Gabe von anti-angiogenetischen

**Tabelle 1. Anti-angiogenetische Substanzen in klinischer Prüfung (2001).**

Medikament	Tumor	Wirkungsart
<b>Phase I</b>		
Combretastatin A4	fortgeschrittene Krebsarten	zerstört das Zell-Skelett von Endothelzellen und löst einen Gefäss-Kollaps aus
PTK787/ZK2284	fortgeschrittene Krebsarten	blockiert das Signal der VEGF-Rezeptoren der Endothelzellen
Endostatin	fortgeschrittene Krebsarten	unbekannt
BMS-275291	fortgeschrittene Krebsarten	synthetischer Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extrazellulären Matrix
SU6668	fortgeschrittene Krebsarten	blockiert das Signal des Wachstumsfaktors der Endothelzellen
<b>Phase II</b>		
EMD121974	Gliome	Antagonist von vaskulärem Integrin $\alpha V\beta 3$
Vitaxin		menschenähnliches Anti- $\alpha V\beta 3$ mAb, welches die Adhäsion der Endothelzellen hemmt
CGS-27023A		synthetischer Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extra-zellulären Matrix
TNP-470		hemmt die Proliferation des Endothels
CAI	Ovarien, Nieren	hemmt die Proliferation des Endothels
Interleukine-12	Kaposi-Sarkom	hemmt die Proliferation des Endothels, indem Interferon- $\alpha$ induziert wird
IM862		unbekannt
Anti-VEGF Ab		blockiert die Proliferation des Endothels
<b>Phase III</b>		
COL-3	Gehirn, Kaposi-Sarkom	synthetischer Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extrazellulären Matrix
SU5416	Kolon, Rektum	blockiert das Signal der VEGF-Rezeptoren der Endothelzellen
Thalidomid	zahlreiche	unbekannt
AG3340		synthetischer Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extrazellulären Matrix
Neovastat	Lungen, Nieren	natürlicher Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extrazellulären Matrix
Interferon- $\alpha$	zahlreiche	blockiert die Proliferation des Endothels
IM862		unbekannter Mechanismus
BMS-255291	Lunge	synthetischer Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extrazellulären Matrix
Marimastat	Lunge, Mamma	synthetischer Hemmer der Metallo-Proteinase, hemmt den Abbau der extrazellulären Matrix

Medikamenten über eine lange Zeitspanne. Der klinische Erfolg kann durch Nebenwirkungen gemindert werden, oder durch das Auftreten von Krebszellen, die gegen extreme Hypoxien resistent sind. Eine grosse Zahl von anti-angiogenetischen Substanzen sind gefunden worden, seien es endogene oder synthetische [1] (Tab. 1). Obschon in Tumor-Modellen bei Tieren viele anti-angiogenetische Medikamente ihre Wirksamkeit als alleinige Therapie gezeigt haben, scheint ein Wirkungs-Maximum mit einer Kombination mit konventionellen Chemotherapeutika oder mit Radiotherapie zu erreichen sein.

### Antivaskuläre Substanzen

Dieser Therapie-Ansatz sucht die bestehende Tumor-Vaskularisation rasch zu zerstören. Der Effekt zeigt sich besonders deutlich bei der Gabe von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), ein Zytokin, dessen Fähigkeit zur Gefässzerstörung und Tumor-Regression bei der Maus entdeckt wurde. Beim Menschen zeigt die lokale Applikation eine rasche und ausgiebige Tumornekrose und eine hohe Rate kompletter Remissionen, wenn hohe Dosen TNF in Kombination mit Interferon- $\gamma$  und Melphalan mit der Technik der isolierten Extremitäten-Perfusion bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder Weichteil-Sarkom an Gliedmassen gegeben werden. Die antivaskuläre Wirkung von TNF bedingt zwangsläufig auch eine Hemmung der Adhäsions-Rezeptoren der Endothelzellen (hauptsächlich Integrin  $\alpha V\beta 3$ ), die bei der Tumor-Gefässneubildung immer beteiligt sind [6]. Die isolierte Gliedmassen-Perfusion mit hohen Dosen TNF, IFN $\gamma$ , kombiniert mit Chemotherapie, ist die erste Krebsbehandlung, welche die Wirksamkeit der Tumor-Gefässzerstörung in der Tumorbekämpfung gezeigt hat. Andere Strategien, welche die Tumor-Vaskularisation angreifen, benutzen Antikörper oder spezifische Peptide gegen die Tumor-Endothelzellen, kombiniert mit toxischen Substanzen zur Zerstörung von Endothelzellen oder zur Thrombosierung. Der hauptsächliche Vorteil, direkt die bestehende Tumor-Vaskularisation anzugreifen, gegenüber einer anti-angiogenetischen Therapie, liegt in der Eradikation bestehender Tumoren mit einer einmaligen oder limitierten Medikamentenapplikation, wodurch toxische Langzeitwirkungen und Resistenzbildung von Krebszellen vermieden werden.

### Klinische Prüfungen

Viele pharmazeutische Firmen haben anti-angiogenetische Medikamente entwickelt. Mehr als 30 Substanzen sind weltweit in der Phase II-III getestet worden (Tab. 1). Zuzeit sind die vielversprechendsten Medikamente die Inhibi-

toren von VEGF und VEGF-R, sowie die Antagonisten von Integrin  $\alpha V\beta 3$ . Es besteht zurzeit noch keine gesicherte Evidenz für eine signifikante Wirkung der anti-angiogenetischen Medikamente auf menschliche Tumoren. Kürzlich haben nicht-steroidale Antiphlogistika (NSA) und Biphosphonate, zwei Medikamenten-Klassen, die für ganz andere Krankheiten als für Krebs entwickelt worden sind, eine anti-tumorale Wirkung in Tiermodellen und auch beim Menschen gezeigt. Es gibt mehr und mehr Hinweise, dass diese Medikamente die Angiogenese bei Tumoren hemmen. Wir konnten kürzlich zeigen, dass NSA die Angiogenese dadurch blockieren, indem sie die Wanderung der Endothelzellen beeinträchtigen, welche durch Integrin  $\alpha V\beta 3$  gefördert wird [8]. Die potentiellen Effekte einer therapeutischen Wirksamkeit der COX-2 und der Biphosphonate als krebshemmende Substanzen werden zurzeit klinisch geprüft.

### Zukunft und offene Fragen

Die bisherigen Resultate aus experimentellen Tier-Modellen mit anti-angiogenetischen Medikamenten liessen die Hoffnung aufkommen, dass die Tumor-Vaskularisation ein Angriffspunkt für die Behandlung von Krebs auch beim Menschen sein könnte. Die klinischen Versuche mit TNF, auf Melanome und Sarkome der Gliedmassen beschränkt, haben immerhin gezeigt, dass die Zerstörung der Tumor-Vaskularisation in Kombination mit einer Chemotherapie eine signifikante Wirkung der Tumor-Regression erreicht. Trotzdem fehlt noch der unumstössliche Beweis, dass eine solche anti-angiogenetische Behandlung in der klinischen Anwendung eine signifikante Wirkung in der Krebs-Therapie beim Menschen ergibt. Zudem bleiben verschiedene grundlegende Fragen noch offen, und neue Fragestellungen kommen hinzu. Grosse Vorsicht ist daher geboten, bevor weitreichende Schlüsse aus tierexperimentellen oder klinischen Studien gezogen werden. Hier einige der wichtigsten Fragen, die noch ungelöst sind:

### Vaskuläre Kooption

Es gibt experimentelle und klinische Hinweise dafür, dass Tumore wachsen können, indem sie vorbestehende Gefässe benutzen, ein Vorgang, der als vaskuläre Kooption bezeichnet wird. Beispielsweise wachsen bis 16% der nicht-kleinzelligen Lungentumoren um die Strukturen der Alveolar-Kapillaren, ohne Anzeichen einer Angiogenese [9]. Diese mitbeteiligten Gefässe reagieren vermutlich nicht auf anti-angiogenetischen Medikamente. Die Bedeutung der vaskulären Kooption bei anderen Krebsarten ist zurzeit nicht bekannt.



### Lymphangiogenese

Vorläufige Ergebnisse lassen vermuten, dass die Lymphangiogenese in experimentellen Tumormodellen die Metastasierung in Lymphknoten fördert. Die Lymphangiogenese könnte demnach eine entscheidende Rolle bei der lymphatischen Ausbreitung in Krebs-Frühsstadien auch beim Menschen spielen, z.B. beim Mamma- und beim Prostatakarzinom. Sie könnte ein prognostisches Kriterium sein, zudem ein Angriffspunkt zur Eindämmung des Tumor-Wachstums.

### Wahl des Medikamentes

Mann nimmt allgemein an, dass die verschiedenen anti-angiogenetischen Medikamente im Hinblick auf ihre gefässerstörende Wirkung gleichwertig sind und dass sie in allen Tumorstadien wirksam seien. Immerhin haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass die Tumor-Gefässe unterschiedlich auf eine Substanz reagieren, je nach Entwicklungsstand des Tumors. Wenn dies auch auf Krebs beim Menschen zutrifft, könnte dies eine erhebliche Einschränkung der anti-angiogenetischen Therapie bedeuten.

### Kombinations-Behandlung

In konventionellen klinischen Studien werden Medikamente einzeln geprüft. Präklinische Studien zeigen jedoch, dass die anti-angiogenetischen Substanzen in Kombination mit anderen Krebs-Medikamenten wirksamer sind. Es kann somit durchaus sein, dass anti-angiogenetische Substanzen für sich allein wirkungslos bleiben, während sie andererseits in Kombination dennoch erwünschte Effekte hervorrufen könnten.

### Substitutive Marker der Angiogenese

Die therapeutische Wirkung von konventionellen krebshemmenden Medikamenten wird am Effekt auf die Tumormasse, am Fortschreiten der Krankheit und an der Überlebenszeit der Patienten gemessen. Die gleichen Kriterien werden bei der Evaluation der anti-angiogenetischen Behandlungen in den jetzt laufenden Studien angewandt. Da jedoch ihre krebshemmende Wirkung indirekt ist, wäre es wichtig, ihre direkte Wirkung auf die Tumor-Gefässe bestimmen zu können, unabhängig von ihrer allgemeinen anti-tumoralen Wirkung. Die Untersuchung der Tumorgefässe mit MRI (Kernspin-Tomographie), PET (Positron-Emissions-Tomographie) und mit dem **Power-Doppler** ermöglichen eine Bestimmung der Durchblutung umschriebener Tumoren und werden oft in Studien mit anti-angiogenetischen Medikamenten angewandt. Diese bildgebenden Methoden sind vermutlich bei kleinen Knoten und bei Metastasen weniger aussagekräftig. Zurzeit gibt es keine biologischen oder biochemischen Marker-Substanzen, um die Angiogenese bei Patienten abzuschätzen oder die Wirkung eines anti-angiogenetischen Medikamentes zu prüfen.

Es ist äusserst wichtig, solche Fragen aufzuwerfen, damit neue Methoden zur klinischen Prüfung der anti-angiogenetischen Medikamente und zur Bestimmung der anti-angiogenetischen Wirkung gefunden werden. Wir sind der Ansicht, dass kleine, gut geplante klinische Studien am erfolgreichsten sind, in denen zelluläre Parameter – biochemische und molekularbiologische – vor und nach einer anti-angiogenetischen Therapie gemessen werden. Dies bedingt ein tiefgreifender Wandel in der Art, wie klinische Studien geplant, durchgeführt und ausgewertet werden. Wir haben Forschungs-Projekte und klinische Studien begonnen, um diese Fragen im Rahmen der nationalen Forschungs-Schwerpunkte (NFS)<sup>1</sup> des Nationalfonds zu Förderung der wissenschaftlichen Forschung zu klären.

### Danksagung

Die Arbeiten unseres Labors wurden unterstützt vom Fonds der Schweiz. Krebsliga, dem Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Fondation Leenaards.

<sup>1</sup> Das «Centre de recherche biomédicale» in Epalinges (es umfasst das «Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer – ISREC», das «Institut Ludwig de recherche sur le cancer» und das «Institut de Biochimie» der Universität Lausanne) ist vom Bundesrat ausgewählt worden, im Rahmen der 10 nationalen Forschungs-Schwerpunkte (NFS) Studien zum Thema «molekulare Onkologie: von der Forschung zur therapeutischen Anwendung» durchzuführen. (<http://www.nccr-oncology.ch>)

## Quintessenz

- Die Hemmung der Tumor-bedingten Angiogenese verhindert das Tumorstadium in experimentellen Krebs-Modellen. Dies gilt als vielversprechender Ansatz in der Krebs-Behandlung beim Menschen.
- Die Gabe hoher Dosen von TNF und Interferon- $\gamma$ , kombiniert mit Chemotherapie, ist die erste klinische Anwendung, welche die Zerstörung der Tumor-Gefässe gezeigt hat. Sie ist ein entscheidender Teil der anti-tumoralen Wirkung. Diese Behandlung bestätigt das Konzept der Krebs-Therapien, welche auf der Anti-Angiogenese beruhen.
- Viele anti-angiogenetische Medikamente sind in Phasen I bis III der klinischen Prüfung. Es gibt jedoch noch keine gesicherte Evidenz ihrer Wirksamkeit.
- Zahlreiche grundsätzliche Fragen bleiben zurzeit noch ungelöst. Eine der wichtigsten Probleme ist das Fehlen von alternativen Marker-Substanzen für die Angiogenese und die Anti-Angiogenese. Die Lösung dieser Fragen ist entscheidend, bevor weitere klinische Behandlungen mit anti-angiogenetischen Substanzen begonnen werden.

## Referenzen

- 1 Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249–57.
- 2 Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242–8.
- 3 Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221–8.
- 4 Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001;7:1194–201.
- 5 Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7:192–8.
- 6 Rüegg C, Yilmaz A, Bieler G, Bamat J, Chaubert P, Lejeune FJ. Evidence for the involvement of endothelial cell integrin  $\alpha V\beta 3$  in the disruption of the tumor vasculature induced by TNF and IFN- $\gamma$ . *Nat Med* 1998;4:408–14.
- 7 Rüegg C, Dormond O, Oguey D, Lejeune FJ. Tumor necrosis factor: clinical use and mechanisms of action. *Drug Resistance Updates* 2000;3:271–6.
- 8 Dormond O, Foletti A, Paroz C, Ruegg C. NSAIDs inhibit  $\alpha V\beta 3$  integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med* 2001;7:1041–7.
- 9 Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, Andreola S, Sozzi G, Gasparini G, et al. Non-small-cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neo-angiogenesis. *Am J Pathol* 1997;151:1417–23.
- 10 Bergers G, Javaherian K, Lo KM, Folkman J, Hanahan D. Effects of angiogenesis inhibitors on multi-stage carcinogenesis in mice. *Science* 1999;284:808–12.